

**Bewußtseinslage und Vigilanz nach
Aminoadamantinsulfat**

Hans-Heinrich Petersenn

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551910_0021

Aus der Anaesthesiologischen Abteilung (Leitung :
Prof. Dr. A.Doenicke) der Chirurgischen Polikli -
nik (Direktor: Prof. Dr. A.Holle) und der Neuro-
logischen Klinik (Direktor: Prof. Dr. A.Schrader)
der Universität München.

Bewußtseinslage und Vigilanz nach
Aminoadamantinsulfat.



INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in
der gesamten Medizin

verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Hans-Heinrich Petersenn aus

Bäumenheim

München 1974



Berichterstatter: Prof. Dr. J.Kugler

Mitberichterstatter: Prof.Dr. F.Holle

Dekan: Prof.Dr.Dr.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 4.2.1975

Meinem Vater in Dankbarkeit

INHALTSVERZEICHNIS

I. Problem	S. 1
II. Experimentelle und klinische Grundlagen	S. 3
III. Methode	
a. Klinische Experimente	S.17
b. Behandlung	S.23
Material	S.25
IV. Befunde	S.30
V. Diskussion	S.53
VI. Zusammenfassung	S.68
VII. Literatur	S.71

I. Problem

Amantadin ist in Form seines Hydrochloridsalzes unter der Bezeichnung Virofral als Virostatikum und unter dem Namen Symmetrel, wie auch das Sulfat unter dem Namen PK-Merz, als Antiparkinsonmittel im Handel. Beide Salze - das Hydrochlorid wie das Sulfat - haben qualitativ gleiche pharmakologische Wirkungsprinzipien, jedoch sind die Resorptionsgeschwindigkeit des Sulfates und seine Toxizität geringer. Es kommt nicht zum raschen, steilen Anstieg der Konzentration, sondern zu gleichmäßigem Anfluten des Wirkstoffes über längere Zeit. Dadurch wird es besser vertragen und seine Wirkung hält länger an (11, 16). Aus diesen Gründen könnte man das Sulfat zur Behandlung des Morbus Parkinson vorziehen, und es ist auch alleinige Grundlage der folgenden Untersuchung.

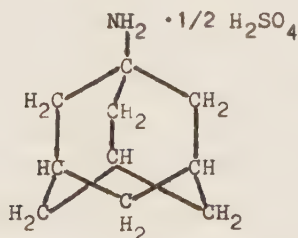
Eine die Vigilanz positiv beeinflussende Wirkung des PK-Merz (AAS) wäre aufgrund seines Hypothetischen Angriffspunktes im aktivierenden retikulären System zu erwägen. Nun beobachtete man während der Parkinsontherapie gesteigerte Teilnahme der Patienten an der Umwelt, die allerdings auch auf den verbesserten Gesundheitszustand zurückzuführen sein könnte, bei allgemein gesteigertem Antrieb traten gelegentlich Schlafstörungen auf, wenn das Mittel tageszeitlich zu spät gegeben wurde, und

bei Schädelverletzten konnte eine Aufhellung der Bewußtseinslage nach Adamantingabe festgestellt werden.

Der Zweck dieser Arbeit sollte es daher sein, eine Änderung der Vigilanz nach AAS-Gabe in einer eigens dafür durchgeführten Versuchsreihe elektroenzephalographisch nachzuweisen. Kombinierte psycho-experimentelle Tests wurden unmittelbar anschließend an denselben Versuchspersonen vorgenommen, sie bilden die Grundlage einer eigenen Arbeit (1). Außerdem wurde das Mittel dann bei Notfallpatienten eingesetzt und die Änderung ihrer Bewußtseinslage untersucht.

II. Experimentelle und klinische Grundlagen

1-Adamantyl-amin-sulfat (AAS,PK-Merz), eine weiße, kristalline ,schwer wasserlösliche Substanz, ist das Salz des symmetrisch cyclischen C-10 primären Amins Tricyclodecan mit der Summenformel $C_{10}H_{17}N \cdot H_2O \ 1/2$ und dem Molekulargewicht 200.



Die akute Toxizitätsbestimmung an drei Tierspezies:

LD ₅₀	Maus	oral	2510 mg/kg
LD ₅₀	Ratte	oral	15000 mg/kg
LD ₅₀	Hund	oral	5000 mg/kg
LD ₅₀	Maus	i.v.	181 mg/kg (3-4 mal höher als bei Hydrochlorid)

zeigt die große therapeutische Breite des Sulfates. Es wird langsam und gleichmäßig vom Darm absorbiert. Nach bisher vorliegenden Ergebnissen wird es beim Menschen nur sehr schwer metabolisiert, da 92 % der verdauten Dosis unverändert im Urin wiedergefunden werden (38).

Amantadin wurde zunächst zur Einzel- und Gruppenprophylaxe und -therapie im Frühstadium (1. - 2. Krankheitstag) der vornehmlich durch den Subtyp A₂ hervorgerufenen Grippe entwickelt, wobei seine ausschließlich virostatistische Wirkung (es hemmt die Penetration des Virus in die Wirtszellen - 29, 67) entsprechend umso ausgeprägter zum Tragen kommt, je früher das Medikament appliziert wird.

K u s c h i n s k y hält eine Einnahme mindestens 24 Stunden vor der Exposition für notwendig, V ö l l e r behauptet einen antiviralen Effekt bereits ein bis zwei Stunden nach der Anwendung.

Eine Patientin in den USA, die an Morbus Parkinson litt, erhielt als Grippeschutzmittel Adamantinhydrochlorid. Als sich ihre Parkinsonsymptome während der Einnahme auffällig besserten, wurden seit November 1969 besondere Untersuchungen eingeleitet, um diese Beobachtungen nachzuprüfen (S c h w a b et al. 1969, USA ; F ü n f g e l d , V ö l l e r 1970, Deutschland; S i g w a l d 1970, Frankreich; F i e s c h i et al. 1970, Italien; P a r k e s 1970, England). Dabei wurde aus verschiedenen Verbindungen (Hydrochlorid-, Sulfat-, Ziträt- und anderen Salzen) die am besten verträgliche herauszufinden und ihre Wirkungsweise zu klären versucht.

Tatsächlich konnte in allen Versuchsreihen bestä-

tigt werden, daß die Kardinalsymptome des Morbus Parkinson zumindest bei 2/3 der 281 bis dahin behandelten Parkinsonpatienten (48) unabhängig von Alter und Geschlecht, Dauer, Pathogenese (idiopathisch, cerebrovaskulär, postenzephalitisch) und Schweregrad der Erkrankung z.T. nach Thalamolyse oder unter Beibehaltung der bisherigen Antiparkinsontherapie wesentlich verbessert wurden. In erster Linie werden Akinese, andersartige Hyper- und Dyskinesen, Rigor, Tremor, Bradyphrenie gleichmäßig günstig schon nach 24 bis 48 Stunden beeinflußt (andere Antiparkinsonmittel lassen den Tremor oft unbeeinflußt oder verstärken ihn sogar), auch die Feinmotorik wird verbessert (46). Oft kommt es dabei zur Stimmungsaufhellung und zur Lockerung des Gesichtsausdruckes sowie zum Rückgang der Talgdrüsenhypersekretion und der Hypersalivation. Im allgemeinen tritt die Besserung spätestens eine Woche nach Behandlungsbeginn ein (67, 15). Allerdings ist der Antiparkinsonseffekt abhängig von regelmäßiger, steter Zufuhr, bei Absetzen verfällt der Patient innerhalb von zwei Tagen wieder in den alten Zustand, spricht aber auf erneute Zufuhr wie vorher an. Die Wirkung schwächt sich nach 1 bis 2 Monaten generell etwas ab. Bei kombinierter Therapie ist in 70 % der Fälle ein guter bis mittelmäßiger Einfluß

auf die neurologischen Symptome festzustellen (46).

Die therapeutischen per os wirksamen Dosen lagen dabei um 400 - 600 mg/die Sulfat (F ü n f g e l d : Höchstdosis 500 mg, durchschnittliche Medikation 300 bis 400 mg/die, niedrigste wirksame Dosis 200 mg/die; G r e l a k : 2 - 3 mg/kg). Durchwegs war eine offensichtlich dosisabhängige Beschleunigung verlangsamer, oder erstaunliche Verbesserung pathologischer Elektroenzephalogramme zu beobachten (16 , 17). F ü n f g e l d schreibt AAS eine zentral stimulierende Wirkung bei einer Dosierung zwischen 200 und 500 mg/die zu (16), F i e s c h i beobachtete, daß sich der Rigor signifikant (12), P a r k e s , daß er sich nicht besserte (49); jedoch berichtete P a r k e s über eine zusätzliche Beeinflussung der Beweglichkeit, der Sprache, des allgemeinen Befindens und der Gleichgewichtsstörungen, die nach Patientenberichten innerhalb von 48 Stunden nach Therapiebeginn einsetzte. Eine Zunahme der spontanen motorischen Aktivität haben auch M o r t i l l a r o und F ü n f g e l d (42) und D o m b r o w s k y (11) berichtet. Letzterer beschrieb bei geringer Dosis eine positiv inotrope, bei höherer Dosis eine negativ inotrope Wirkung (11). F ü n f g e l d führte außerdem folgende Testserien durch: die Patienten hatten 10 m möglichst schnell zu gehen (eben-

so bei P a r k e s); nach Adamantinapplikation war die erforderliche Zeit bis zu 50 % verkürzt. Ähnlich war die Schreibzeit für bestimmte Zeichen, Zahlen und Sätze verringert. Die mit einem Vigorimeter gemessene Kraft hatte deutlich zugenommen (15). F i e - s c h i ließ seine Patienten außerdem den Finger-Nase-Versuch vollführen und prüfte die Diadochokinese, wobei die Versuchspersonen etwaige Veränderungen im Vergleich zu vorherigen Versuchen selbst bestimmen sollten. Subjektiv berichteten die Kranken über größere Bewegungsfähigkeit, Unabhängigkeit von Hilfeleistungen Anderer beim Aufstehen, Ankleiden, und die Spannungsschmerzen hatten nachgelassen. Weiter wurde das Aussehen, die Gewandtheit der Gliedmaßen und die Stimmung beurteilt.

Übereinstimmend zeigte sich in Bestätigung der Befunde von S c h w a b et al. (56), daß mit Amantadin ein wirksames Antiparkinsonmittel mit rasch einsetzendem Effekt vorliegt, das allein oder in Kombination mit gebräuchlichen Medikamenten (L-Dopa) bei der Langzeitbehandlung des Morbus Parkinson weitere Beachtung verdient (12). Dabei spielt es keine Rolle, ob der M. Parkinson idiopathischer (Paralysis agitans) oder symptomatischer Natur ist (zerebrovaskulär, postenzephalitisch). Adamantin kann auch bei Restsymptomen und -beschwerden nach stereotak-

tischen Operationen verwendet werden, allein oder auch zweckmäßigerweise in Kombination mit Anticholinergika oder l-Dopa.

Erste klinische Erfahrungen wurden beim Parkinsonoid und bei spastisch-hyperkinetischen Krankheitserscheinungen gewonnen (11).

Mit Ausnahme von D i e h l (10) stimmen die verschiedenen Autoren darin überein, daß die Verträglichkeit des Sulfates gut und die beste der bekannten Verbindungen ist. P a r k e s fand, daß Patienten mit geringerem Durchschnittsalter (und - nicht signifikant - geringerer Krankheitsdauer) bei Blindversuchen AAS lieber einnahmen als ein Placebo und eine Änderung an sich feststellten. V ö l l e r meinte bezüglich der Nebenwirkungen, die er eigens untersuchte (69), daß sie nur bei höheren Dosen (F ü n f g e l d 500 mg/die) und vor allem bei primärer Diathese auftraten und bei älteren Patienten stärker seien als bei jungen. F i e s c h i (12) und P a r k e s (49) konnten keinerlei Nebenwirkung bei Dosen von 200 mg/die feststellen. P a r k e s hob hervor, daß sie in keinem Fall die Behandlung einschränkten, sie kamen bei Placebogabe sogar noch öfter vor, als bei Einnahme des Wirkstoffes (49). S c h w a b wies darauf hin, daß die Nebenwirkungen in manchen Fällen durch Dosisreduktion oder aber durch gleichzeitige

Verabreichung von Benzhexol erleichtert wurden.

F ü n f g e l f fand, daß die meisten Nebenerscheinungen im Laufe von etwa 10 Tagen bei gleichbleibender Medikation von selbst zurückgingen (16).

Folgende Symptome wurden bei höheren Dosen von allen Autoren aufgeführt: Magen- und Darmbeschwerden, Schwindel, Schlaflosigkeit, Einschlafstörungen, Übelkeit, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, Benommenheit, Hyperkinesen, Depression, vor allem aber Mundtrockenheit, Ödemneigung hauptsächlich an Händen und Füßen und Blutdrucksenkung (bis 20 mm Hg systolisch und 15 mm Hg diastolisch , wofür V ö l l e r eine primäre Diathese als Ursache vermutet). Weiters wurden erwähnt : Nervosität (V ö l l e r), frühes Erwachen (P a r k e s), kardiale Arrhythmien (M o r t i l l a r o und F ü n f g e l d - 42), verstärkter Tremor (46), psychische Symptome, Halluzinationen, Konvulsionen bei 300 mg/die (S c h w a b), vorübergehende Albuminurie, Diarrhoe (P a r k e s), Albträume, Urinretention besonders bei Prostataleiden mit Anstieg des Reststickstoffes, Livedo (17) und Neigung zu zerebralen Verwirrheitszuständen bei primär eingeschränkter Hirnleistungsbreite. Dabei weist V ö l l e r darauf hin, daß einschlägig vorbelastete Patienten i. a. von den Versuchen ausgeschlossen wurden (67). Die starke Bradykardie mit

deutlichen Veränderungen des EKG während der ganzen Versuchszeit nach Adamantin-Hydrochlorid bei Ratten hing direkt von der Injektionsgeschwindigkeit ab.

Die Kontraindikationen ergeben sich aus den Nebenwirkungen: absolute sind nach V ö l l e r nicht bekannt; relative sind Konfusionen, Halluzinationen, Epilepsien, schwere Psychosen, schwerer zerebraler Abbau (F ü n f g e l d , D o m b r o w s k y), hepatische Erkrankungen, Glaukom bei Kombination mit Anticholinergika, dekompensierte endokrine Krankheiten, hochgradige Psychoneurosen, Rhythmusstörungen des Herzens bei Kombination mit l-Dopa, Herzinsuffizienz, Hypertension (Angabe der Fa. Merz). F ü n f g e l d und V ö l l e r zählen auch Hypotonie, renale Erkrankungen mit Retention harnpflichtiger Substanzen (Glomerulonephritis, Serumkreatininspiegelerhöhung) dazu. Zu vermeiden sind die gleichzeitige Einnahme von stimulierenden Medikamenten (Sympathomimetika, Appetitzügler) und die Einnahme im ersten Trimenon (67).

Dem Morbus Parkinson liegt eine Störung der extrapyramidalen Funktion in den Basalganglien zugrunde, wobei cholinerge fördernde wie auch adrenerg-dopaminerge inhibitorische Faktoren zusammenwirken (19,20). Amantadin bessert diese Störungen, dabei wies M o r t i l l a r o folgende Änderungen im EEG nach: eine

Vermehrung der schnellen Aktivität im Cortex, Desynchronisation, Abnahme der Spindeln, Synchronisierung im Hippocampus mit regelmäßigem β -Rhythmus (bis 500 V bei 50 mg Adamantin/kg i.v.) und Abnahme der raschen Aktivitäten im Hippocampus (42). S a i l e r und S t u m p f (1957) werten die β -Frequenz im Hippocampus als Ausdruck der Erregung der Formatio reticularis.

F ü n f g e i d stellte 1970 eine Korrelation zwischen klinischer Besserung und Beeinflussung des EEG nach Adamantingabe fest (15). Er konnte das Adamantin aber nach der Einteilung der Antiparkinsonmittel bezüglich ihres Angriffspunktes nach R i n a l d i und H i m w i c h (50) nicht der Gruppe der üblichen Antiparkinsonmittel zuordnen (16,46).

1964 hatte B a u s t (3) festgestellt, daß Blutdruckveränderungen einen Einfluß auf die bioelektrische Aktivität haben können. Als V e r n i e r et al. (66) fanden, daß Amantadin Blutdruckveränderungen hervorrufen kann, wurde seine Wirkung darauf bezogen. S t u m p e und R e s s e l (11. Med. Klinik, Homburg, 1971) fanden jedoch keinen Anhalt dafür, daß Adamantin einen länger dauernden Einfluß (über 1 Minute) auf den Blutdruck ausübe. S c h n e i d e r endlich betonte, daß der Blutdruck nicht als aktivierender Faktor (für Nacht-EEG-Veränderungen) gelten

könne (55), zumal Adamantin bei gesunden Herzen entweder nur zu kurz dauernden Blutdruckanstiegen führt (52), oder sogar kreislaufdepressorische Wirkungen hat (52,66).

Ein neues Denkmodell ergaben die Entdeckungen von M a n t e g a z z i n i und G l ä s s e r (34) und von M o n n i e r (39) im Jahre 1960, wonach l-Dopa bei Katzen und Kaninchen eine Aktivierung der bioelektrischen Aktivität verursacht, ohne das Blutdruckverhalten zu beeinflussen. Auch D a g i r m a n j i a n (6) hatte 1963 eine Aktivierung durch Zunahme des Dopamingehaltes im Gehirn festgestellt. L e d e b u r (30) et al. fanden, daß biogene Amine in den Strukturen des Hirnstammes für langsamen oder paradoxen Schlaf angreifen. S v e n s s o n und S t r ö m b e r g (63) beobachteten, daß die unter der Wirkung von l-Dopa erhöhte motorische Aktivität bei Mäusen durch Vorbehandlung mit Amantadin potenziert wurde. Bei normalem bzw. niedrig gespanntem Ausgangselektroenzephalogramm ist nach F a n f g e l d (16) keine wesentliche Änderung zu erkennen. Er erklärte auch die Tatsache, daß Patienten, die auf l-Dopa und andere Antiparkinsonmittel nicht mehr ansprechen, trotzdem auf Adamantin reagierten, mit der Vermutung, daß dieses an der Formatio reticularis angreife, einem aufsteigenden, aktivierenden, unspezifischen

schen System des Hirnstammes (46), das nicht oder nur wenig von der Parkinsonschen Krankheit tangiert wird.

Nach V o g t soll Adamantin keinen Einfluß auf den Stoffwechsel der biogenen Amine im Gehirn der Ratte haben. Deshalb vermuteten F ü n f g e l d und M o r t i l l a r o (42) eine Freisetzung der Katecholamine in der Peripherie aus neuronalen Depots durch Adamantin. Letzteres kann dann auch eine Wirkung auf den Dopamingehalt der cerebralen Strukturen ausüben. Die Autoren fanden eine Veränderung der Reizschwelle der *Formatio reticularis* mit einer verstärkten arousal reaction und außerdem als rebound effect eine Verlängerung des durch *Formatio-reticularis*-Reiz ausgelösten δ -Rhythmus im Hippokampus. Sie vermuteten demgemäß einen erregenden Einfluß von Adamantin auf die *Formatio reticularis* und keine anticholinerge Wirkung. Eine andere Möglichkeit bestünde in der Kompensation der gestörten, vom Nucleus niger ausgehenden, zum reticulären Hirnstamm ziehenden Impulse durch AAS. 1970 wies S c a t t o n (51) eine Zunahme des Amphetamingehaltes im Striatum der mit AAS vorbehandelten Ratten nach. Er schloß auf eine vermehrte Synthese und Freisetzung des Amphetamins.

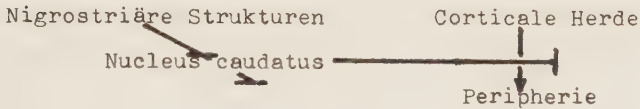
K a d z i e l a w a (25) fand, daß l-Dopa bei *cerveau-isolé*-Präparationen eine Desynchronisierung

im Cortex ohne eindeutige Änderung im Hippocampus bewirkt; es wirkt bei diesen Präparationen stärker als bei intakten Gehirnen. Das wurde darauf zurückgeführt, daß die l-Dopa Wirkung bei intakten Tieren wegen hemmender aufsteigender Afferenzen von synchronisierenden kaudalen Strukturen nicht zustandekommen kann. In diesem Sinne fand auch M o r t i l l a r o (42), daß AAS bei cerveaux-isole-Präparationen stärker wirkt.

Es blieb vorerst unklar, ob der stimulierende Effekt des Adamantin über intrazerebrale Dopamin- oder andere Katecholamin-Veränderungen, oder unabhängig davon eintritt (42,46). P a r k e s (49) hielt einen zentralen Effekt des AAS für wahrscheinlich. Er konnte aber den Wirkungsmechanismus in den Gebieten des ZNS, in denen Dopamin ein nachgewiesener Überträger ist, nicht klären. S c h n e i d e r (55) führte die elektroencephalographischen Veränderungen bei Katzen, wie sie von M o r t i l l a r o und F ü n f g e l d 1971 nach AAS beobachtet wurden, nicht auf Veränderungen im dopaminergen (und serotonergen) System zurück, obwohl synergistische Effekte beider Substanzen auf die motorische Aktivität bei Mäusen bekannt sind (S v e n s s o n und S t r ö m b e r g 63). Er forderte, daß für die Veränderungen der bioelektrischen Aktivität des Gehirns ein direkter Ein-

fluß des Adamantin diskutiert werden muß.

Die heute zumeist vertretene Hypothese über die Wirkungsweise des Adamantin ist folgende:



Die nigrostriären Strukturen wirken hemmend auf den Nucleus caudatus, der seinerseits die zentrifugalen Fasern hemmt. Wenn die dopaminergen Systeme der nigrostriären Strukturen durch Adamantin stimuliert werden, dann wird dabei die vom Nucleus caudatus ausgehende Hemmung auf die corticofugalen Fasern vermindert, woraus eine gesteigerte Aktivität in der Peripherie resultiert.

Über die Wirkung von AAS auf die dopaminergen Systeme existieren verschiedene Anschauungen. Das Neurotransmittersystem (der Katecholaminstoffwechsel) kann durch AAS folgendermaßen beeinflusst werden:

- a. Förderung der Dopaminsynthese (11,17,47,50)
- b. Vermehrte Freisetzung aus neuronalen Vorratsplätzen (11,20,61)
- c. Aufnahmehemmung bzw. Blockierung des Rücktransportes der Katecholamine vom Rezeptor in die Nervenzelle (wie durch Imipramin - 11,61)
- d. Direkte Stimulierung der Dopamin- (Adrenalin-)

Rezeptoren (11,37,63,69)

Der Serotonin- und Noradrenalinstoffwechsel wird durch AAS nicht in gleicher Weise beeinflusst wie der Dopaminstoffwechsel (11,36).Darüberhinaus hat Adamantin eine stark antikataleptische Wirkung;der durch Reserpin und Oxotremorin ausgelöste Tremor bzw. Rigor wird aufgehoben (11),die Formatio reticularis mesencephali stimuliert (11,17,16,42,45).Untersuchungen auf spinal-motorischer Ebene lassen vermuten,daß Wirkungen auch über Änderungen der Membranfunktionen zustandekommen können (11).

Die Wirkung des AAS beim Parkinsonsyndrom ist keine anticholinerge oder Dopaminsubstituierende (11,19, 41).Nach dieser Konzeption müßte AAS wegen seines Angriffs am aktivierenden unspezifischen System nach M o r u z z i und M a g o n n (45) ein vermindertes Schlafbedürfnis bewirken und die Wachzeiten verlängern.Deshalb versuchten wir die Vigilanz nach AAS-Applikation elektroencephalographisch zu bestimmen.

III. Methode

a. Klinische Experimente

Im Verlauf eines doppelten Blindversuches wurde jeder Versuchsperson im Abstand von durchschnittlich 10 Tagen (7 - 17) zur gleichen Tageszeit (zwischen 12 und 15 Uhr) je eine Arzneimittelkombination per os verabfolgt. Kombiniert wurden je ein Dragee Phenyläthylbarbitursäure zu 100 mg im einen Fall mit Adamantyl (1-) aminsulfat (= Amino- oder Adamantansulfat = AAS = PK-Merz) zu 100 mg, im anderen mit einem Placebo. Beide Zusammenstellungen waren äußerlich nicht zu unterscheiden. Die Reihenfolge der Gaben war randomisiert. Der Verteilungsschlüssel wurde erst nach Beendigung aller Versuche bekanntgegeben.

Vor dem Experiment hatten die Probanden auf vordruckten Fragebogen Angaben über ihr Befinden einzutragen. Neurologische Elementarbefunde wurden anschließend von uns erhoben und es wurden Blutdruck und Herzfrequenz gemessen.

Dreißig Minuten nach Einnahme der jeweiligen Arzneimittelkombination untersuchten wir zur Objektivierung einer die Vigilanz verändernden Wirkung des AAS jede Versuchsperson polygraphisch. Sie lag dabei in einem abgedunkeltem Raum auf einer Untersuchungs- liege mit Nackenrolle. Sie wurde aufgefordert, zu entspannen und

die Augen zu schließen. Es blieb ihr freigestellt, nach Belieben auch zu schlafen.

Die Oberflächen Elektroden waren in zwei paramedianen Reihen in gleichen Abständen frontal, central, parietal und occipital angeordnet und mit einer Gummihaut be fixiert. Registriert wurde mit dem Hellige-Neuroscript-Gerät mit 12 Kanälen bei einer Papiergeschwindigkeit von 15 mm/Sek, der Zeitkonstante 0,3 und Frequenzblende 70. Acht Kanäle dienten der Registrierung des EEG, die übrigen vier der Aufzeichnung des Okulogramms (OG; langsame Augenbewegungen = LAB , rasche Augenbewegungen = RAB) mittels plättchenförmiger Klebeelektroden in den temporalen Augenwinkeln, der Massenbewegungen und Myokloni mit Hilfe eines neben dem rechten Fuß aufgestellten Erschütterungsmessers (Mikrovibrationsmesser = MV) der Fa. Phillips, des EKG in der ersten Extremitätenableitung und der Atmung mit einem Quetschkondensator, der mit einem Gurt am unteren Rippenbogen gehalten wurde.

Vor Versuchsbeginn überprüften wir anhand einer Eichkurve Gerät, Elektrodenanordnung und -sitz, sodann den Lidschlußeffekt und die Bulbusbewegungen. Dann wurde das EEG mindestens 43 Minuten lang ungestört abgeleitet. Nach dieser Zeit wurde die Versuchsperson aufgefordert, die Augen zu öffnen und wieder zu schließen, danach wurde das EEG weiter bis zur fünfzigsten Mi-

nute geschrieben. Den Abschluß bildete eine erneute Eichkurve.

Die subjektiven und objektiven Untersuchungen wurden wiederholt und anschließend folgende psychoexperimentelle Tests durchgeführt:

Labyrinthtest (CHAPUIS)	Kombination
Zahlenschreibtest (HOATZ)	visueller Überblick
MIERKE - Test	Reaktion
Track-Tracer-Test	Feinmotorik
KLT - Test (DÜKER)	Konzentrationsvermögen

Diese Tests bilden mit ihren Ergebnissen, deren Auswertung und Diskussion die Grundlage einer eigenen Arbeit (Balzer - 1).

Nach einer Einteilung in 40-Sekunden-Epochen erfolgte die visuelle Auswertung der Elektroencephalogramme zur Vigilanzbestimmung (Wachheitsgrad bzw. Schlaf-tiefe) nach L o o m i s , modifiziert von K u g l e r siehe Tabelle 1, S. 20.

Zu Rechenzwecken wurden dabei die Stadien $A_0=1, A_1=2, A_2=3, B_0=4$ bis $E_2=15$ gesetzt. Die Zahlen stellen die Veränderungen als Mittelwerte aus den einzelnen 40-Sekunden -Epochen dar. Deshalb wurde auch die Treppenförmigkeit bei ihrer graphischen Darstellung bevorzugt (siehe Abbildungen 1, 2, 3, 4 - S. 21 bis 23).

Ebenfalls in 40-Sekunden-Epochen wurden die beson-

SCHLAFSTADIEN

STADIENBEZEICHNUNG						EEG - MUSTER	
GIBBS	DEMENT K Frz Aut.	LOOMIS	VERHALTEN		ROTH	FÜHRENDES KENZ.	REAKTION
			Wachheit	A ₀		Normvariante	Lidschlußeffekt
very slight sleep	I	A	Ermüdung	A ₁ A ₂	1	α diffus α spärlich	Lidschlußeffekt
		B	Nullstadium Einschlafen	B ₀ B ₁ B ₂	2a 2b 2c	flache θ σ klein σ hoch	fehlt Vertex - Wellen
Light s.	II	C	Leichter Schlaf	C ₀ C ₁ C ₂	3	hohe θ , 30 % t hohe θ , 50 % t hohe θ , 80 % t	K - Komplex
moderately deep s.	III	D	Mittlerer Schlaf	D ₀ D ₁ D ₂	4	δ , 30 % t δ , 50 % t δ , 80 % t	breite K-Kompl. δ - Aktivität
very deep s.	IV	E	Tiefer Schlaf	E	5	δ kontinuierlich	fehlt
early morning s.	V		Periode d. Augen- bewegungen	PAB		A ₁ - B ₂ Augenbewegungen	fehlt (B ₀) oder Vertex Wellen

Tab.1 Schlafstadien nach Loomis,modifiziert von Kugler

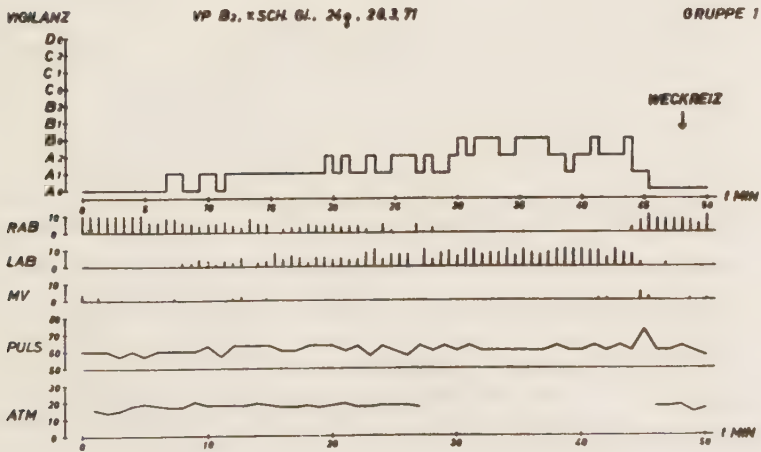
deren Graphoelemente V (Vertex-Wellen), K (-Kom-
plexe-) KW als absolute Zahlenwerte, θ , ρ , δ als
relative Indexwerte gezählt und in Säulenform darge-
stellt. In analoger Weise wurden die Augenbewegungen
(LAB, RAB) und die Massenbewegungen bzw. die Myoklo-
ni (MV) geschätzt. Bei der Bestimmung der relativen
Indexwerte wurde die Häufigkeit mit Zahlen ausgedrückt

(Indexzahl 10 = 100 %, d.h. z.B. Bewegungen während der ganzen gewählten Epoche von 40 Sekunden; 5 = 50 Prozent, 0 = keine Bewegung).

Die Frequenz der Herzschläge wurde pro Minute gezählt.

Für jede Versuchsperson wurden die Ergebnisse dann in einer Verlaufskurve (siehe z.B. Abb. 1-4) und für die Gruppen I (Placebo) und II (100 mg AAS) in einer Mittelwertskurve (siehe Abb. 5 und 6) graphisch dargestellt. Dabei wurden alle Werte der einzelnen 40-Sekunden Epochen aller Probanden einer Gruppe gemittelt.

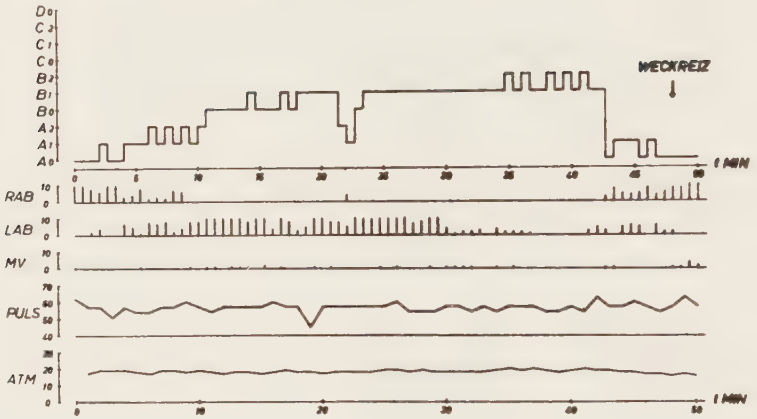
Abb. 1



VIGILANZ

VP Br. u. SCH. 91. 24 g. 18.3.71

GRUPPE 2



VIGILANZ

VP Fz. ME. No. 26 g. 2.4.71

GRUPPE 1

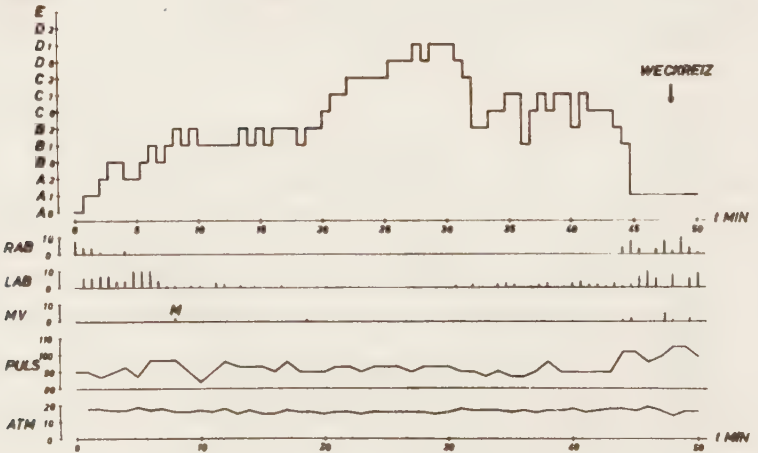


Abb. (500) und 3 (200)

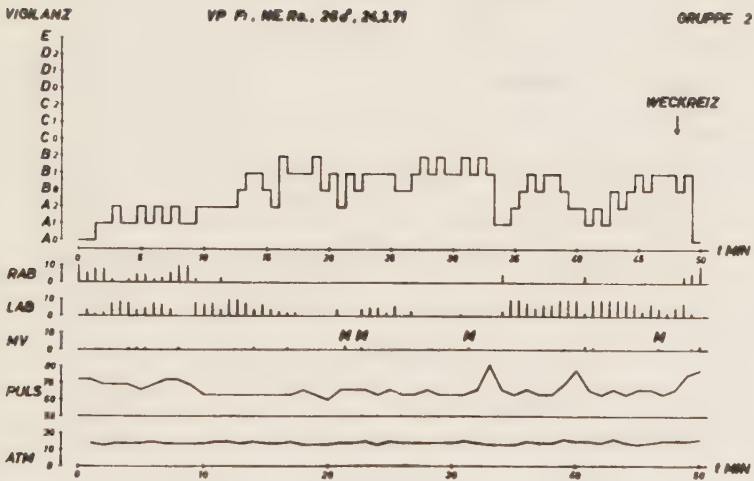


Abb.4, Legende S.19-21

b. Behandlung

Nach Abschluß der Versuchsreihen mit den gesunden Probanden wurde AAS (PK-Merz) auch zur Behandlung von Notfallpatienten eingesetzt (siehe Tab. 2, S.24).

Legende zur nachfolgenden Tabelle:

B. = Bewußtlosigkeit; e.B. = erhebliche Bewußtseins-eintrübung; m.A. = mäßige EEG-Allgemeinveränderun-

gen; s.A. = schwere EEG-Allgemeinveränderungen; O, G,U,V = Orientierungs-, Gedächtnisstörungen, Unruhe-Verwirrheitszustände; + = nach Ablauf dieser Zeit weitere Applikation per os

Tab.2

Pat.	Name	Indikation	Dauer (Tage)	Dosis (ml)
1	FÜ,Em	B.,s.A.	5	500
2	GE,Er	e.B.	3	500
3	HE,	e.B.	4	250
4	HO,Ma	O,G,U,V	3	500
5	KÄ,Th	O,G,U,V	18 ⁺	250
6	KA,Jo	B.,m.A.	1	500
7	KÖ,Wi	e.B.	23 ⁺	500
8	KR,El	e.B.	5	200
9	LE,Lu	B.,m.A.	2	250/500
10	SCH,Ma	e.B.	9	500
11	SCH,Pe	B.,s.A.	7	500
12	ST,Pe	e.B.	7	500
13	GA,Si	B.,s.A.	4	250

In diesem Teil der Untersuchungen wurde die Prüfsubstanz täglich in einer für die einzelnen Kranken (Ausnahme Pat. 9) gleichbleibenden Dosis zwischen

200 und 500 ml (entsprechend 80 und 200 mg AAS), durchschnittlich 407,1 ml, injiziert. Die Behandlungsdauer war unterschiedlich (1 bis 23 Tage, Durchschnitt 7,0 Tage). Sie hing vom Zustand der Kranken ab und wurde durch deutliche oder einfache Besserung, keinerlei Veränderung, Verlegung in eine andere Station oder Klinik oder den Tod bestimmt. Die Verabreichung erfolgte per Infusionem.

Für die Abnahme der Elektroencephalogramme gab es keine feste Regel. In einem Fall (Pat. 3) wurde die Wirkung von AAS nur nach Veränderungen von Ventilation und Bewußtseinslage des Patienten beurteilt, bei den anderen wurden die Kurven erstmals einen bis zehn Tage nach der Erstzufuhr von AAS, weitere Kurven je nach Dringlichkeit mehrmals am selben Tage oder in unterschiedlichen Abständen bis zu drei- und dreißig Tagen registriert. Okulogramme, Mechano-gramme, EKG und Atmung wurden dabei nicht erfasst.

Die Auswertung der Vigilanz erfolgte hier wie bei den Versuchspersonen durch Professor Dr. K u g l e r.

Material

Der erste Teil der zweiteiligen Untersuchung befaßte sich mit acht Versuchspersonen. Wie man aus ihren Angaben, ihrer ausgeübten Tätigkeit, unseren Erhebun-

gen, Beobachtungen und Untersuchungen annehmen konnte, waren sie physisch und psychisch gesund. Fünf von ihnen waren weiblich, drei männlich. Fünf waren mit den Versuchsbedingungen vertraut, den anderen wurden die Bedingungen erklärt, um ihre ängstliche Erwartung und Spannung zu verringern. Das Alter lag zwischen 19 und 30 Jahren mit einem Durchschnitt von 24,1 Jahren (siehe Tab. 3).

Tab.3

Vp.Nr.	Gruppe		Alter	Geschlecht	Name
	I	II			
1	A ₁	A ₂	24	m	LA, Mi
2	B ₂	B ₁	24	w	vSCH, Gi
3	C ₂	C ₁	30	w	WA, Si
4	D ₁	D ₂	20	m	BA, Ro
5	E ₁	E ₂	22	w	AN, El
6	F ₂	F ₁	27	m	NE, Ra
7	G ₁	G ₂	27	w	KR, Re
8	H ₂	H ₁	19	w	KE, An

Der zweite Teil der Untersuchung stellt die beobachtete Wirkung von AAS (PK-Merz) an dreizehn Notfallpatienten im Alter von 18 bis 71 Jahren mit einem Durchschnitt von 42,3 Jahren dar. Sieben hiervon wa-

ren weiblich, sechs männlich. Tabelle 4 führt neben den einzelnen Charakteristika auch die Grunderkrankungen an.

Tab.4

Pat.	Alter	Geschlecht	Name	Grunderkrankung
1	57	w	FÜ, Em	Herzstillstand
2	32	m	GE, Er	Kreislaufversagen bei Hirn - druck
3	71	m	HE,	Hypoxie bei Hypoventilation
4	64	w	HO, Ma	Zerebrovaskuläre Insuffizienz bei Zerebralsklerose
5	48	w	KA, Th	Hirnatrophie(V.a. Encephalopathie)
6	18	m	KA, Jo	Herzstillstand
7	65	m	KÖ, Wi	Zerebralsklerose u. Hirnatrophie
8	23	w	KR, El	Posttraumatisches Hirnödem
9	25	w	LE, Lu	Hypoxischer Nar- kosezwischenfall

10	63	w	SCH, Ma	Zerebrale Ischämie
11	28	m	SCH, Pe	Posttraumatisches apallisches Syndr.
12	21	m	ST, Pe	Schädelhirntrauma
13	30	w	GA, Si	Herzstillstand

IV. Befunde

1. Allgemeine Beurteilung des EEG der gesunden Probanden

Gruppe I

(A₁, B₂, C₂, D₁, E₁, F₂, G₁, H₂)

Vp	Gesamtbild	Grundtätigkeit/Sek.	mittlere Amplitude	Besonderheiten
A ₁	regelmäßig, spindelrig	10	30	----
B ₂	unregelmäßig, spindelrig	10	20-40	----
C ₂	spindelrig	10-11	20	----
D ₁	spindelrig	10	30	guter Lidschlußeffekt, gel. überlagerte, flache 4 pro sec occipital
E ₁	regelmäßig	9	40-60	guter Lidschlußeffekt
F ₂	unregelmäßig, spindelrig	10	20	----
G ₁	unregelmäßig, spindelrig, flach	11-12	10-30	ausreichender Lidschlußeffekt, flache 5-6/sec, Normvariante

				mit Labilitäts- zeichen
H ₂	spindelrig	9	30-50	guter Lidschluß- effekt

Gruppe II

(A₂,B₁,C₁,D₂,E₂,F₁,G₂,H₁)

Vp	Gesamtbild	Grundtätig- keit/Sek.	mittlere Amplitude	Besonder- heiten
A ₂	regelmäßig, spindelrig	10	20-40	guter Lidschluß- effekt
B ₁	gering unre- gelmäßig, spin- delrig	10-11	20-40	unterlagerte fla- che 4/sec, Normva- riante, flache 6/ sec Serien prae- centr. u. einzelne kurze 7/sec Grup- pen praec. li. z. T. höher , Gruppen von K-Komplexen
C ₁	spindelrig	10-11	20	guter Lidschluß- effekt
D ₂	unregelmäßig., spindelrig	10	20	guter Lidschluß- effekt, unterla-

	flach			gerte flache 5 pro sec
E ₂	unregelmäß., spindelrig	10	11:20-40 re:30-50	guter Lidschluß- effekt
F ₁	unregelmäß., flach	10	20	ausreichender Lidschlußeffekt, unterlagerte 4 pro sec
G ₂	unregelmäß., spärlich spindelrig	11-12	20	flache 5-6/sec, ausreichender Lidschlußeffekt
H ₁	unregelmäß.	9	20-40	guter Lidschluß- effekt

2. Vigilanz

Bei Einzelbeurteilung fällt auf, daß die Schlaf-tiefe in Gruppe I (gesunde Versuchspersonen A₁, B₂, C₂, D₁, E₁, F₂, G₁, H₂) in vier Fällen (A₁, B₂, C₂, H₂) geringer ist als in Gruppe II, aber nur in einem einzigen (B₂) signifikant (siehe Abb.1, S.21, vgl. Abb.2, S. 22). Dagegen weisen die übrigen vier Fälle in Gruppe II eine (dreimal signifikant) geringere Schlaf-tiefe auf (D₂, E₂, F₁), sehr deutlich die Vp. F₁ (vgl. hierzu Abb.3 und 4, S.22 und 23).

Die Mittelwertskurven zeigen dementsprechend bei der

Gruppe I (Placebo) eine mittlere Schlafentiefe von 2,2 gegenüber 1,9 bei Gruppe II. Die Kurve der ersten Gruppe steigt allmählich an, A_2 wird nach ungefähr 12 Minuten bis zur 44. Minute überschritten, dann sinkt die Mittelwertskurve unabhängig vom Weckreiz rasch ab. Die tiefsten Schlafstadien liegen deutlich über B_1 (= 5), vergleiche Abbildung 5, Seite 34.

Bei der Mittelwertskurve der Gruppe II (Wirkstoff 100 mg AAS) wird A_2 etwa zur gleichen Zeit überschritten wie bei Gruppe I, doch bleibt der Kurvenverlauf niedriger, nur um die 25. Minute wird Stadium B_0 für etwa 5 Minuten überstiegen. Er ist also im ganzen flacher als bei der Gruppe I und sinkt langsamer ab. Bei beiden Kurven liegt die größte Schlafentiefe etwa in der Mitte der Ableitungszeit (20. - 30. Minute).

3. Maximale Schlafentiefen

Es überwiegen die Versuchspersonen, die bei beiden Untersuchungen die gleichen Maxima erreichten (Vp 1,3,7,8). Die übrigen zeigen folgende Verteilung: Vp 2 erreichte in Gruppe II (Wirkstoff) ein tieferes Stadium als in Gruppe I (Placebo), die Versuchspersonen 4,5,6 erreichten es in Gruppe I (Pla-

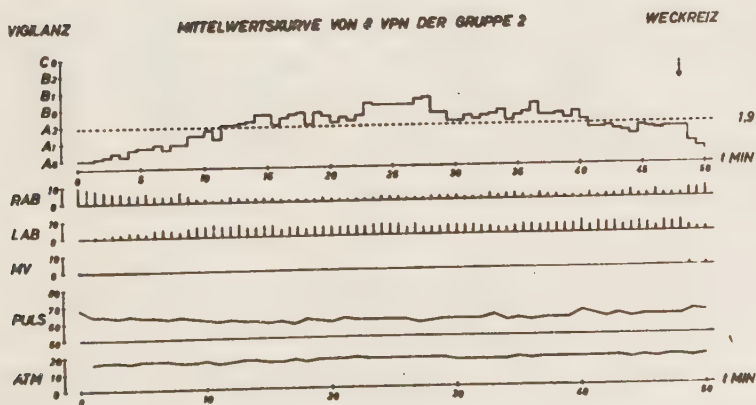
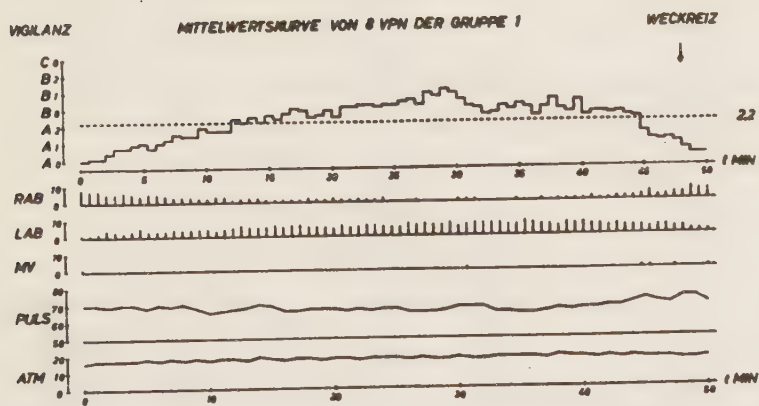


Abb.5 (oben) und 6 (unten)

cebo). Die Flächen der Schlaftiefenmaxima verhalten sich dabei wie 48 (Gruppe I) zu 42 (Gruppe II).

Stellt man die Zeit in Säulenform dar, nach der das Stadium A_2 - das bei manchen Versuchspersonen die maximale Schlaftiefe darstellte - erstmals erreicht wurde, dann ergibt sich daraus Abb. 7, S. 36. Hier wird ersichtlich, daß die Probanden 1, 2 und 3 in der Gruppe I (Placebo) längere Zeit benötigten, dieses Stadium zu erreichen, als in Gruppe II (Wirkstoff), die Versuchspersonen 4, 5, 6 und 8 in Gruppe II. Die Versuchsperson 7 brauchte bei beiden Untersuchungen die gleiche Zeit.

4. Besondere Graphoelemente

Die in den Tabellen (S. 37) aufgeführten Werte enthalten bei K-Komplexen und Vertexwellen die absolute Häufigkeit, bei Θ -Spindeln, ϑ -Wellen (früher λ -Wellen) und $\mathcal{J}$ -Gruppen die dem prozentualen Vorkommen in Zeiteinheiten entsprechenden Indices.

Die Einzelergebnisse der beiden Versuchsreihen wurden dabei entsprechend ihrer Gruppenzugehörigkeit zusammengefaßt (siehe Tab. 5 und 6, S. 37).

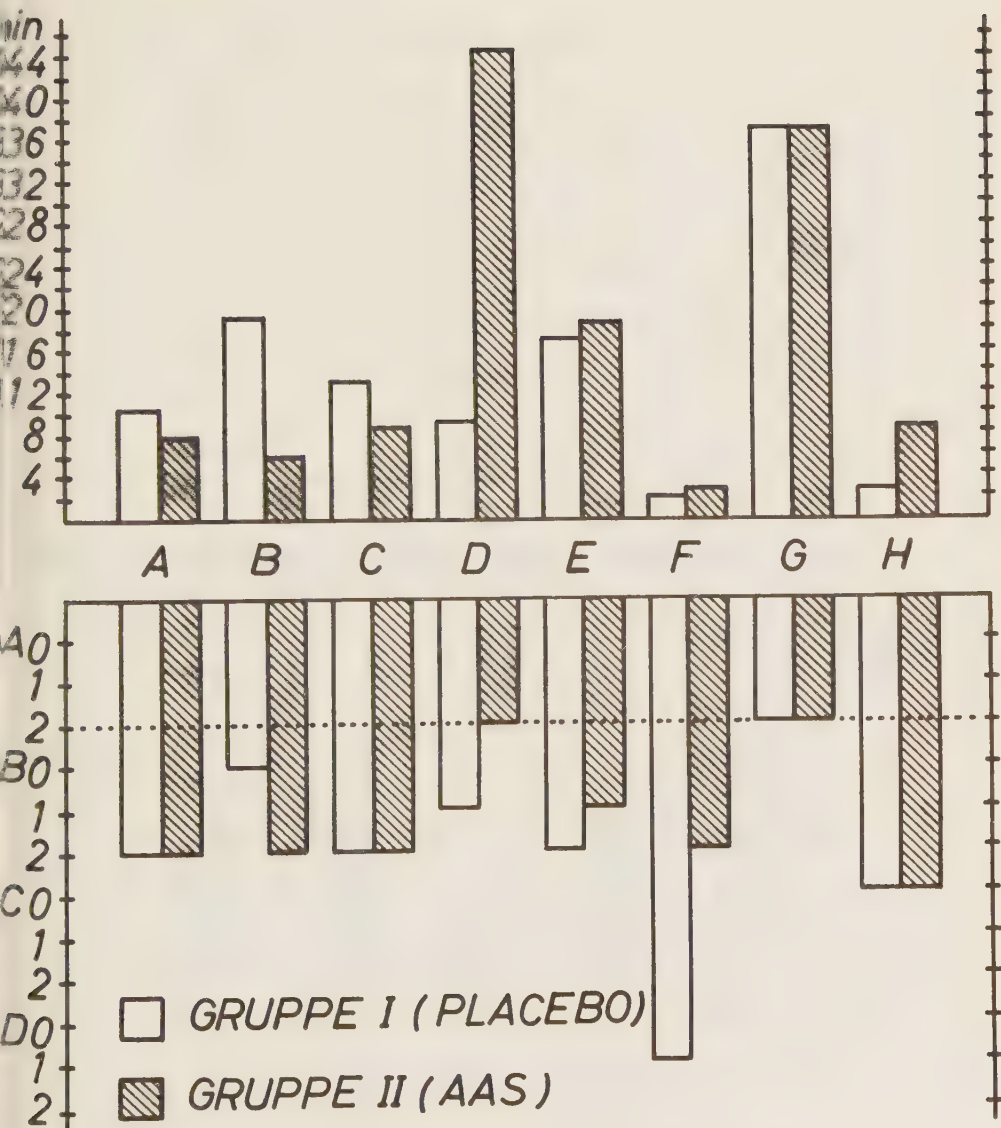


Abb.7 obere Säulen: Zeit, nach der Stadium A₂ erstmals erreicht - untere Säulen: maximale Schlaf-tiefen

Vp	V	K	K/W	σ	ρ	ψ
1 (A ₁)	2	44	1	11	26	-
2 (B ₂)	4	-	-	14	4	1
3 (C ₂)	19	13	5	26	-	-
4 (D ₁)	31	13	-	4	5	-
5 (E ₁)	50	22	1	56	31	-
6 (F ₂)	59	69	3	81	38	-
7 (G ₁)	-	-	-	-	-	-
8 (H ₂)	76	76	12	39	90	-
241 + 237 + 22 + 231 + 194 + 1 = 926						

Tab.5: besondere Graphoelemente der Gruppe I

(Placebo)

Vp	V	K	K/W	σ	ρ	ψ
1 (A ₂)	8	95	6	54	56	-
2 (B ₁)	16	31	-	14	25	15
3 (C ₁)	28	27	-	41	8	-
4 (D ₂)	-	-	-	-	-	-
5 (E ₂)	29	2	-	17	5	-
6 (F ₁)	70	36	3	33	67	-
7 (G ₂)	-	-	-	-	-	-
8 (H ₁)	24	18	1	2	53	-
175 + 209 + 10 + 161 + 214 + 15 = 784						

Tab.6: besondere Graphoelemente der Gruppe II

(Wirkstoff)

Für die anschaulich vergleichende Säulendarstellung (Abb.8) wurden die Werte zu Fünfer- oder Zehnerstellen auf- oder abgerundet. Die Abbildung zeigt ein starkes Überwiegen der V-Wellen, G-Spindeln, ein weniger starkes der K-Komplexe und auch der K/W-Komplexe in der ersten Gruppe (Placebo), in der zweiten (Wirkstoff) überwiegen die ρ -Wellen und die ϑ -Gruppen.

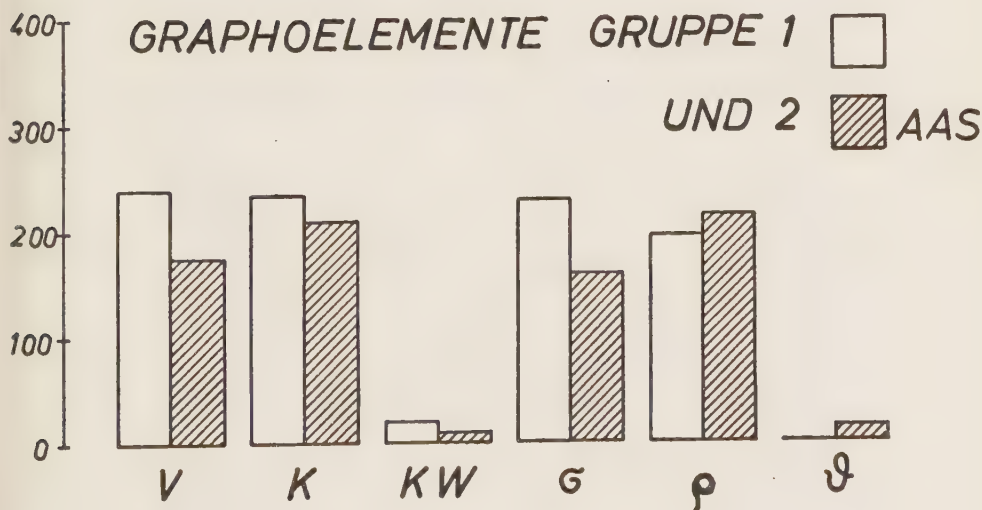


Abb.8

5. Okulogramm

Das Okulogramm dient mittels der Registrierung der langsamen (LAB) und raschen (RAB) Bulbusbewegungen der Beurteilung der Vigilanz: in Ermüdungs- und Einschlafstadien treten langsame sinusähnliche koordinierte Pendelbewegungen auf, die die raschen bis zu einer bestimmten Schlaftiefe reziprok ersetzen. Bei tieferen Schlafstadien erlöschen auch sie (siehe z.B. Abb.3 und 4, S.22 und 23).

Wie Seite 20 ausgeführt, wurden die Bulbusbewegungen mit Indexzahlen versehen (10 = 100 % = ständige Bewegung während der einzelnen 40-Sekundenepochen).

Die Mittelwerte der Gruppe I (Placebo) zeigen gegenüber denen der Gruppe II (Wirkstoff) zwar einen geringfügig verzögerten Zuwachs der langsamen Augenbewegungen, dafür aber ab der 24. bis zur 38. Minute mit Ausnahmen in der 26., 30., 31., 34. und 36 Minute ein völliges Erlöschen der raschen (siehe Abb.5 und 6, S.34).

6. Mechanogramm

Die relativ geringen Indexwerte für Bewegungen traten in den Mittelwertskurven häufiger in der Gruppe

I (Placebo) als in Gruppe II (Wirkstoff) auf. Ihr Verhältnis beträgt $I:II = 6:3$. Mit jeweils einer Ausnahme bestehen sie zu Beginn der Ableitungen und in der zweiten Hälfte der Ableitungszeit (siehe Abb.5 und 6, S.34).

7. Puls

Die Pulskurve der Gruppe I (Placebo) beginnt mit 70/min. Sie sinkt während des ganzen Versuchsverlaufes geringfügig ab - der tiefste Wert ist dabei 64 - kehrt aber immer wieder zum Ausgangswert zurück, der nur nach dem Weckreiz kurzfristig überschritten wird. Der Kurvenverlauf ist damit annähernd geradlinig.

Anders bei der Gruppe II (Wirkstoff). Hier fällt die Kurve - ausgehend von 68/min - sofort leicht aber kontinuierlich ab, erreicht ihren tiefsten Wert von 58/min zur 27. Minute, von dem sie nicht mehr zu ihrer Anfangshöhe zurückfindet (63). Demnach liegt hier eine leichte Konkavität nach unten vor mit niedrigerem Endwert. Die Differenz zwischen (höchstem) Anfangswert und tiefstem Wert (= 10) ist deutlich größer als bei der ersten Gruppe (= 6).

8. Atmung

Die Mittelwertskurven beider Gruppen verlaufen in etwa parallel mit geringfügigen Schwankungen um 18 Atemzüge pro Minute bei der Gruppe I (Placebo) und Extremwerten von 19 und 16/min, um 17 Atemzüge pro Minute bei Gruppe II (Wirkstoff) und Extremwerten von 18 und 15/min.

9. Subjektive Angaben und klinische Befunde

Proband 6, NE.Ra., gab nach dem 2. Versuch Benommenheit und Mattigkeitsgefühl an, Versuchsperson 7, KR.Re, nach der ersten Ableitung (G₁) starke Nervosität; sie hatte allerdings die Nacht zuvor wenig geschlafen (4 Stunden) und nahm auch zum ersten Mal an Versuchen dieser Art teil. Die übrigen Testpersonen bemerkten nach beiden Ableitungen keine nennenswerten versuchsbedingten Änderungen ihres Befindens, auch die klinischen Untersuchungen brachten keine signifikanten Unterschiede.

10. Notfallpatienten (Diagnosen S.27,28)

- 1 FÜ, Em vor AAS: Bewußtlosigkeit, Pupillenreaktion, Ciliar- und Cornealreflex auslösbar.
EEG: schwere Allgemeinveränderungen
nach AAS: 1. EEG: $\emptyset$ 2. EEG: schwere Allge-

- meinveränderungen, sehr flache Gt, Depression der zerebr. Elektroden. Resultat: $\emptyset$
- 2 GE, Er vor AAS: zunehmende Ausfälle, Erbrechen, EEG: herdförmige Veränd. re temporal nach AAS: beeinträcht. Allgemeinzust., Nackensteife, Hemiparese li., erheb. Bewußtseinstrübung, keine Reaktion auf Ansprechen. Bei Schmerzreizen und spontan Hyperkinesen der re. Körperhälfte
Resultat: $\emptyset$, Abb. 9, S. 43
- 3 HE, vor AAS: zeitweilig nicht ansprechbar, keine neurologischen Ausfälle nach AAS: deutl. Besserung der Ventilation und der Bewußtseinslage, gut orientiert
Resultat: eindeutige Besserung der Bewußtseinslage während der Infusionen
- 4 HO, Ma vor AAS: Orientierungsstörungen, schwerste Gedächtnis- und Wortfindungsstörungen, Unruhe und Verwirrtheitszustände, wechselnde Bewußtseinstrübung, Somnolenz EEG: wechselnde Allgemeinveränderungen nach AAS: EEG: leichte Allgemeinveränderungen
Resultat: keine psychische Besserung (weiter Unruhe und Verwirrtheit), geringe EEG-Besserung, Abb. 10, 11, 12, S. 43 und 44

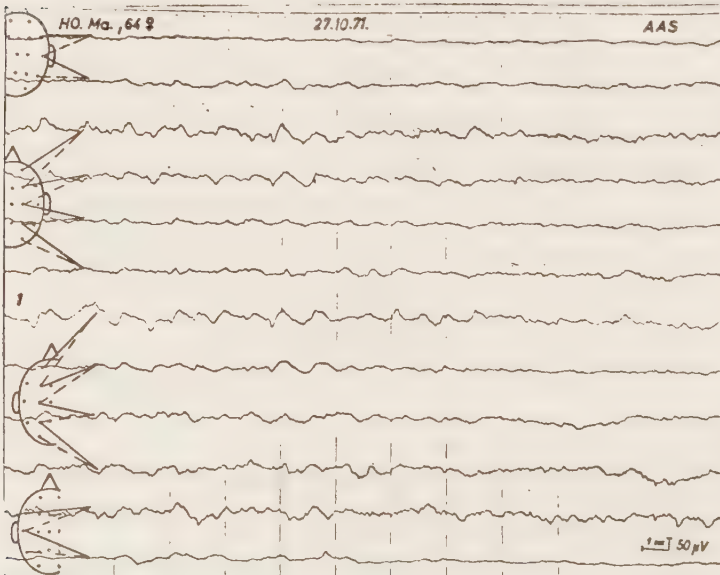
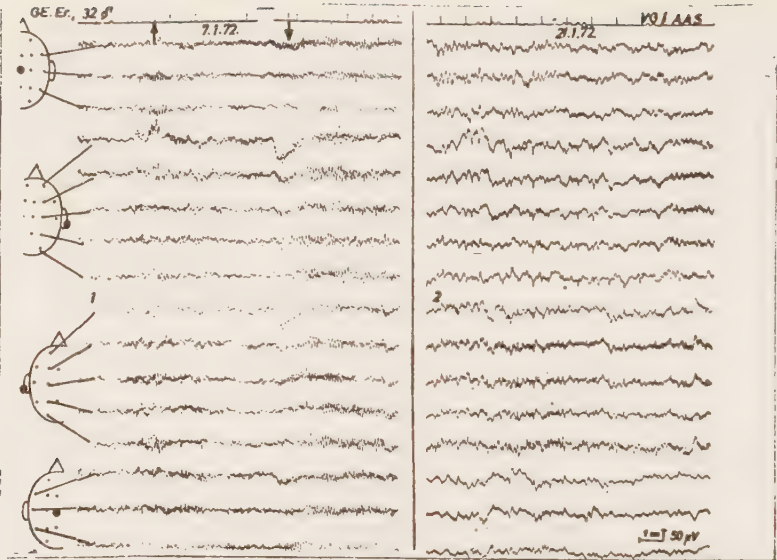


Abb.9 (oben) und 10 (unten)

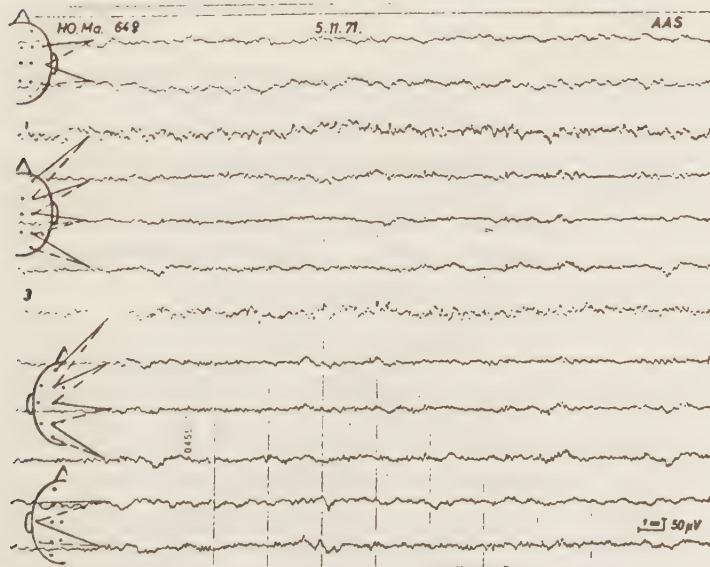
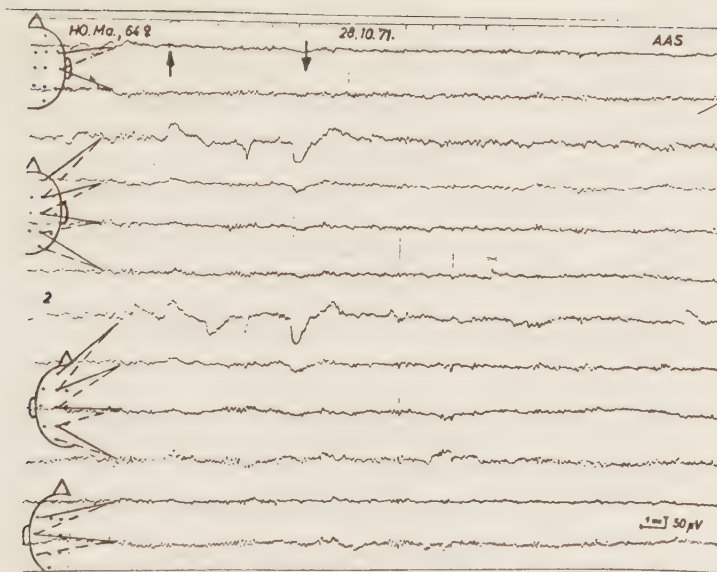


Abb.11 (oben) und 12 (unten)

- 5 KÄ,Th vor AAS: Verwirrtheitszustände EEG:abnorm mit Allgemeinveränderungen
nach AAS: EEG:unverändert
Resultat: subjektive psychische Besserung,neurologischer Befund objektiv unverändert,Abb. 13,S.46
- 6 KA,Jo vor AAS: EEG:mäßige Allgemeinveränderungen
nach AAS: 1.EEG:geringe Allgemeinveränderungen,deutliche Besserung der Funktion 2.EEG:geringe Allgemeinveränderungen,ausreichende Reaktionen
Resultat: Besserung von Bewußtseinslage und EEG
- 7 KÖ,Wi vor AAS: Verwirrtheit,Vergeßlichkeit, Desorientiertheit,Affektlabilität,Verstimmung,psychoorganisches Syndrom,verlangsamte Psychomotorik,Perseveration, Bewußtseinseintrübung EEG:abnorm mit Allgemeinveränderungen
nach AAS: 1.EEG:abnorm mit Allgemeinveränderungen,leichte Rückbildung der Anomalien 2.EEG:abnorm mit etwas langsamer Hintergrundtätigkeit und geringen örtlichen Störungen beidseits temporal, vergleichsweise deutliche Besserung

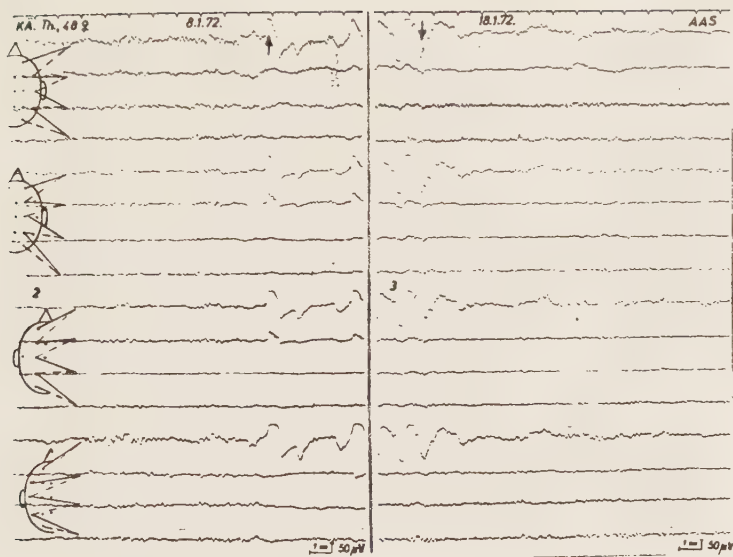


Abb. 13

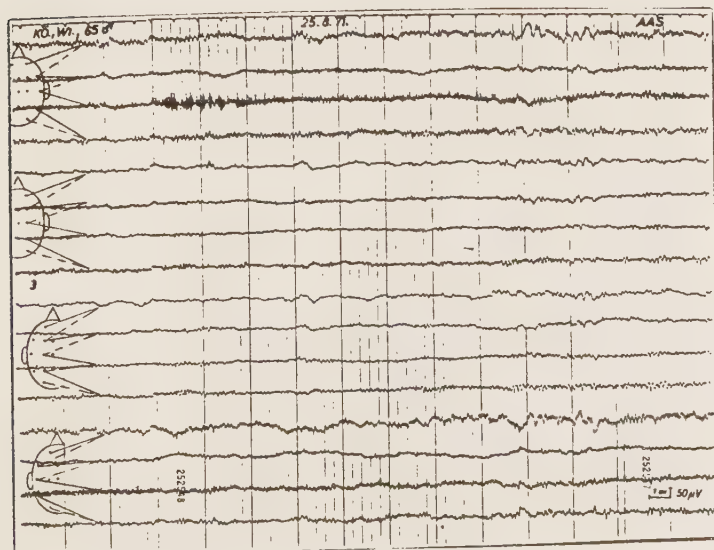


Abb. 14

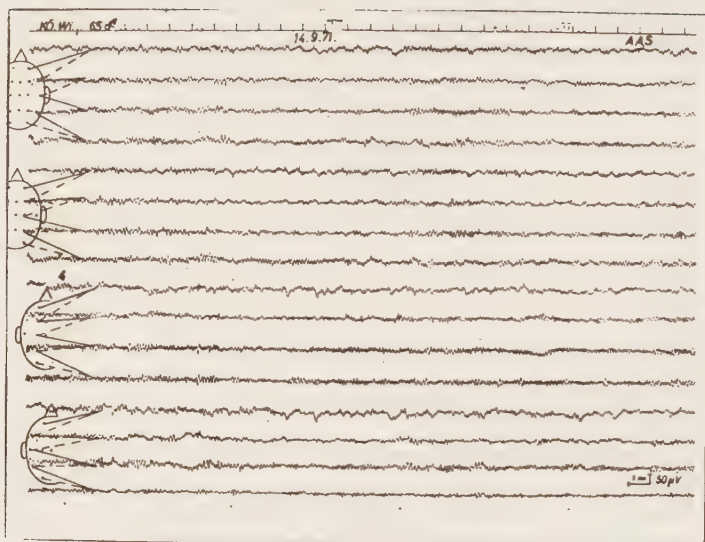


Abb. 15

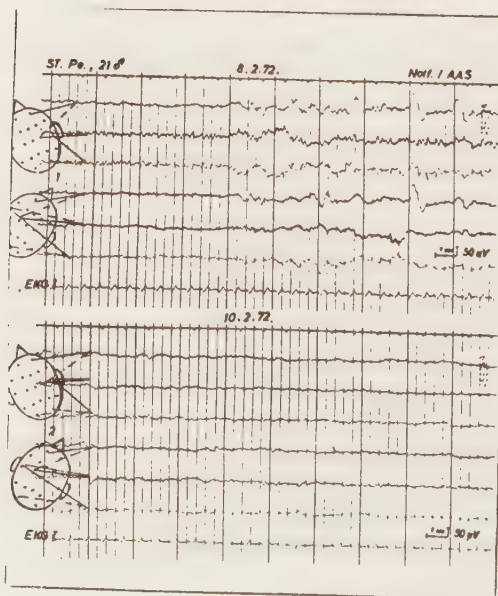


Abb. 16

Resultat: Amnestisches Syndrom unbeeinflusst, Parkinson-Symptomatik gebessert, Besserung auch der nächtlichen Unruhe, der Orientierung und der Bewegungsstörungen, Abb.14, S.46, Abb.15, S.47

- 8 KR, El vor AAS: eingeengte Bewußtseinslage, auf Anruf Augenöffnung, unkoordinierte Augenbewegungen, Reflexe unauffällig EEG: wechselnde Allgemeinveränderungen nach AAS: EEG: deutliche Besserung der Funktion, intermittierende Gruppen von langsamen Wellen nicht nachweisbar
Resultat: drei Tage nach Infusionsbeginn deutliche Bewußtseinsverbesserung, Patient ansprechbar, koordinierte Augenbewegungen, Antwort durch Kopfbewegungen, eindrucksvoller Erfolg bei Umstellung von Centrophenoxin auf AAS
- 9 LE, Lu vor AAS: Pupillen mittelweit, starr, ohne Lichtreaktion 1.EEG: mäßige Allgemeinveränderungen, bilaterale Serien von langsamen Wellen 2.EEG: raschere Gt, geringe Besserung der Funktion
nach AAS: Pupillen seitengleich, eng, Reaktion auf Licht und Konvergenz vorhanden, Reflexe lebhaft, keine pathologischen

Reflexe EEG: leichte Allgemeinveränderungen, Unregelmäßigkeiten und rasche Tätigkeit, Rückgang der langsamen Tätigkeit, Kurve von einer Normvariante nicht sicher unterscheidbar

Resultat: fragliche Besserung der Bewußtseinslage, gute Spontanremission, Besserung nicht ausschließlich auf AAS zu beziehen

- 10 SCH, Ma vor AAS: EEG: Verschlechterung der Funktion, abnormer Rhythmisierungsvorgang
nach AAS: 1. EEG: regelmäßige Hintergrundtätigkeit, abnormer Rhythmisierungsvorgang verringert, geringe Besserung der Funktion
2. EEG: höhere Serien von langsamen Wellen, Verschlechterung der Funktion, jedoch besser als vorher 3. EEG: geringe Besserung der Funktion, bessere Reaktion der Pupillen, Abnahme der pathologischen Reflexe
4. EEG: keine wesentliche Änderung

Resultat: vorübergehende Besserung von Bewußtseinslage und EEG

- 11 SCH, Pe vor AAS: EEG: abnorm, tonische generalisierte Krise, Versiv-Phänomene
nach AAS: 1. EEG: abnorm, im Vergleich raschere und regelmäßigere Gt und bessere Reaktionen 2. EEG: starke Allgemeinveränderungen,

reduzierte elektrozerebrale Funktion,
schlechter als vorher 3.EEG:abnorm,ver-
gleichsweise besser 4.EEG:abnorm,Funk-
tion wieder verschlechtert 5.EEG:ab-
norm,vergleichsweise raschere Gt,bes-
sere Funktion 6.EEG:abnorm,mit Allge-
meinveränderungen,Verschlechterungen
der Funktion

Resultat: nur vorübergehende Besserung
der Bewußtseinslage,Abb. 17,18,S.52

- 12 ST,Pe vor AAS: schlechter Allgemeinzustand,
apallisches Syndrom,Schmerzreaktionen
erhalten EEG:wechselnde Allgemeinverän-
derungen
nach AAS: Blickwendung auf akustische
Reize,Befolgung einfacher Aufforderungen,
Hemiparese links geringer,Klonus gerin-
ger EEG:geringe bis mäßige Allgemein-
veränderungen,Besserung der Funktion,
Aufhellung der Bewußtseinslage
Resultat: Besserung der Bewußtseinslage
und des neurologischen Zustandes nach
fünf Infusionstagen feststellbar,Abb.16,
Seite 47

- 13 GA,Si vor AAS: EEG:periodischer Wechsel von
elektrischer Stille und bilateralen Grup-

pen langsamer Wellen (burst-suppression-activity)

nach AAS: 1.EEG:geringe Anderung (offenbar Verzögerung des progressiven Abbaues der elektrozebralen Aktivität) drei weitere EEG-Kontrollen: progressive Verschlechterung 5.EEG:erhebliche Reduktion der elektrozebralen Aktivität 6.EEG: weitere Reduktion 7.EEG: Erlöschen der elektrozebralen Aktivität

Resultat: geringe Veränderung im EEG nach der 1.Infusion betreffs der Perioden elektrischer Stille,ansonsten unaufhaltsames Erlöschen der zerebralen und vegetativen Funktionen

In keinem Fall traten Nebenwirkungen irgendwelcher Art auf.

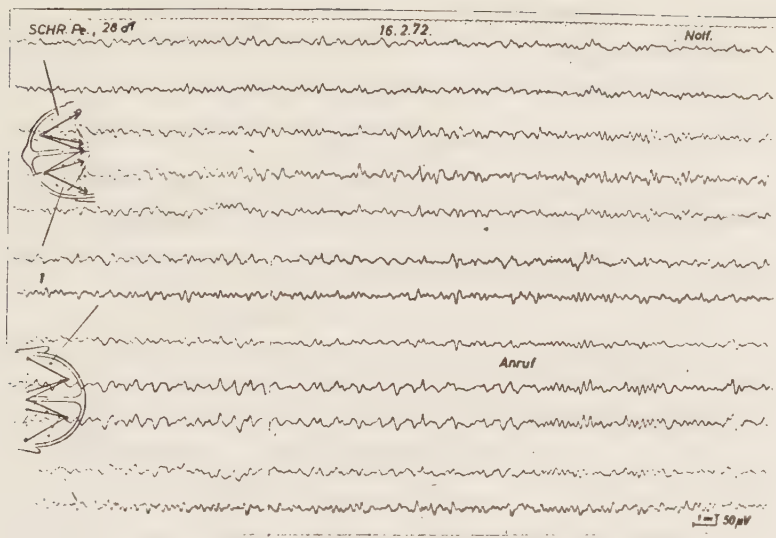


Abb. 17

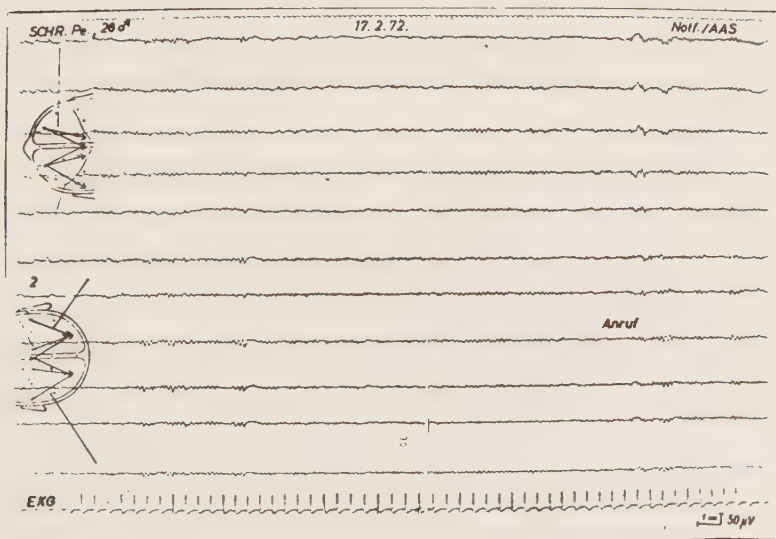


Abb. 18

V. Diskussion

Die allgemeine Beurteilung der Elektroencephalogramme der gesunden Versuchspersonen zeigt sowohl innerhalb der einzelnen wie auch beim Vergleich beider Gruppen Normvarianten ohne Anomalien. Die Grundtätigkeit, deren zunehmende Verlangsamung auf eine zunehmende Schlaftiefe schließen läßt (23), weist bei Gruppenvergleich keinerlei Frequenzunterschiede auf; die einzige Ausnahme (Vp.5, E, Gruppe I:9, Gruppe II: 10 / sec.) könnte für eine Aktivierung unter AAS sprechen, hat aber als Einzelbefund nur geringe Aussagekraft. Die mittleren Amplituden bei der Gruppe I (Placebo) übertrafen in drei Fällen (Vp 4,5 und 8) die der Gruppe II (Wirkstoff), wenn auch nur geringfügig. Sie lassen an eine bessere Entspannung (26) nach Phenyläethylbarbitursäure und Placebo denken als nach der zweiten Arzneikombination von Phenyläethylbarbitursäure mit AAS.

Die Vigilanz zeigt in den Mittelwerten der beiden Gruppen geringfügige Unterschiede (2,2 gegenüber 1,9), doch läßt sich eine Signifikanz nicht berechnen (siehe Tab.7, S.54). Das schließt nicht aus, daß AAS der sedierenden Wirkung von Barbiturat entgegenwirkt und sie verringert. Der Kurvenverlauf der I. Gruppe (Placebo) zeigt, daß größere Schlaf-tiefen

länger beibehalten werden, als in Gruppe II (Wirkstoff). Das deutet eine Steigerung der Vigilanz nach AAS an. Das absolute Maximum von Gruppe I (Placebo) unterscheidet sich nur unwesentlich (Indices 4,5 : 5,1) und kurzzeitig (27. bis 29. Minute) von Gruppe II (Wirkstoff) (Abb.5 und 6, S.34).

Tab.7: Signifikanzberechnung der Vigilanz (Wilcoxon)

Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8
Grp I	3,54	2,26	3,11	2,42	2,98	6,06	1,47	4,27
Grp II	4,14	3,64	3,31	1,25	2,01	3,80	1,48	3,73
Diff.	-0,60	-1,38	-0,2	+1,17	+0,97	+2,26	-0,01	+0,54
Rang	4	7	2	6	5	8	1	3

($R^+ = 22$) $R^- = 14$; Signifikanz = 3

Es liegt keine Signifikanz vor.

In ähnlichem Sinn läßt sich die Abbildung 7, S.36 interpretieren, in der sowohl die Einschlafzeiten als auch die maximal erreichten Schlafstiefen der Gruppe II (Wirkstoff) für eine den Schlafeintritt verzögernde Wirkung des AAS sprechen. Auch hier ließ sich allerdings keine Signifikanz nachweisen (siehe Tab. 3 und 9, Seite 55).

Deutlicher sprechen die Werte der Abbildung 19, Seite 56, für eine mögliche Vigilanzsteigerung durch AAS.

Tab.8: Signifikanzberechnung der Einschlafzeiten

(Wilcoxon)

Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8
Grp I	10,4	19,2	13,2	9,2	17,2	2,0	37,2	2,4
Grp II	8,0	6,0	8,4	44,4	18,4	2,4	37,2	8,4
Diff.	$2 \frac{2}{3}$	$13 \frac{1}{3}$	$4 \frac{2}{3}$	$-35 \frac{1}{3}$	$-1 \frac{1}{3}$	$-\frac{2}{3}$	0,0	6,0
Rang	3	6	4	7	2	1	-	5

$R+ = 13$ ($R- = 15$) $\alpha = 0,02$ (bei 98 % Sicherheit); Signifikanzgrenze = 0,13 , es besteht kein Unterschied !

Tab.9: Signifikanzberechnung der maximalen Schlaf-
tiefen nach Wilcoxon

Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8
Grp I	6	4	6	5	6	11	3	7
Grp II	6	6	6	3	5	6	3	7
Diff.	-	-2	+	+2	+1	+5	-	-
Rang	-	2,5	-	2,5	1	4	-	-

Da nur bei vier Versuchspersonen Unterschiede auftreten, kann die Hypothese, daß ein Unterschied besteht, nicht getestet werden, somit weder verworfen noch bestätigt werden.

Hier sind die Stadien der Wachheit (A_0, A_1), aber auch das Stadium B_1 (Einschlafen) bei der Versuchsanordnung mit AAS stärker vertreten ,und Übereinstim-

mend mit den Beobachtungen von S c h n e i d e r (55),vgl. S.16,fehlen die Stadien des leichten und mittleren Schlafes ($C_1 - D_1$) im Gegensatz zur Gruppe I (Placebo).

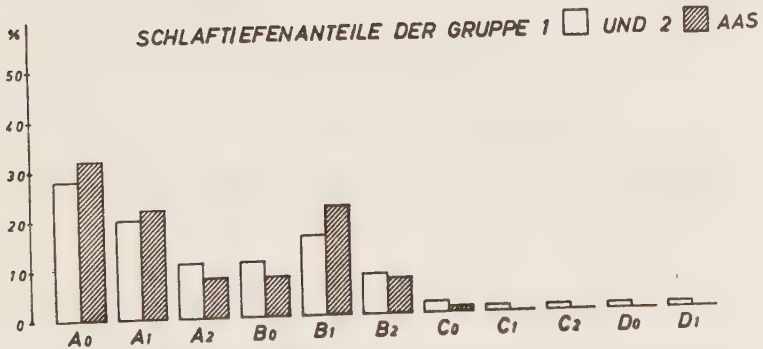


Abb.19: Schlaftiefenanteile

Dieser Verteilung der Schlafstadien auf die beiden Gruppen entspricht ein die Vigilanz steigernder Effekt des AAS.

Von den besonderen Graphoelementen kommen in Gruppe I (Barbiturat und Placebo) Vertex-Wellen, K-Komplexe und Θ -Spindeln häufiger vor, während die ρ -Wellen (λ -Wellen) häufiger und die ψ -Wellen ausschließlich ,wenn auch nur in geringer Anzahl, in der Gruppe II (Barbiturat und Wirkstoff) auftreten, siehe Tabelle 5 und 6, S.37.

Es bestätigt sich hier nebenbei der Befund, daß die absolute Zahl der gefundenen Vertexwellen in Kurven mit höherer Grundtätigkeit größer ist (Gruppe I : 241 , Gruppe II : 175), was allerdings auf ihre bessere Sichtbarkeit bei der visuellen Auswertung zurückgeführt wird (53). Ebenso stimmte die Verteilung der ψ -Wellen mit dem Nebebefund von M a t t o u s e k 1968 überein, wonach diese in Kurven mit niedrigerer α -Amplitude vermehrt vorkommen. Die Unterschiede zwischen den K-Komplexen und den ρ -Wellen (λ -Wellen) der beiden Gruppen sind wesentlich geringer. Dieser Umstand bringt keinen spezifischen pharmakodynamischen Effekt des AAS zum Ausdruck. Die Unterschiede aller übrigen Graphoelemente können allein durch die Unterschiede der Vigilanz erklärt werden. Eine besondere Beziehung der Graphoelemente zum Regellaß der Grundtätigkeit (59) läßt sich nicht nachweisen.

Die Verteilung der Graphoelemente spricht für eine

erhöhte Wachsamkeit nach AAS, doch ist der Wilcoxon-Test negativ (siehe Tab. 10).

Tab.10: Signifikanzberechnung der besonderen Grapho-
elemente nach Wilcoxon

Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8
Grp.I	84	23	63	53	160	250	-	293
Grp.II	219	101	104	-	53	209	-	98
Diff.	-135	-78	-41	+53	+107	+41	-	+195
Rang	6	4	1,5	3	5	1,5	-	7

($R^+ = 16,5$) $R^- = 11,5$; Signifikanz = 2

Es liegt kein signifikanter Unterschied vor⁺)

Eine weitere Möglichkeit zur Bestimmung der Vigilanz besteht im Messen der motorischen Aktivität an den Lidern. Die Lidbewegungen erlöschen nach Barbiturat und Placebo vorübergehend ganz, während sie nach AAS nur verringert werden, ohne jemals ganz zu erlöschen. Das bestätigt die angenommene Vigilanzsteigerung

⁺) Die Stichprobengröße ermöglicht hier wie auch in Tabelle 8, S.55 gerade noch Aussagen auf 95%igem Niveau. Der Test in Tab.9, S.55 ist nicht mehr möglich.

durch AAS. Die höheren Werte der langsamen Augenbewegungen nach Barbiturat und Placebo drücken nach Hernandez - Peon (22) den häufigeren Übergang von Wach- in Schlafzustände aus. Auch hier war Signifikanz nicht festzustellen.

Nach den bisherigen Ergebnissen wäre bei der Gruppe I (Placebo) eine niedriger verlaufende Pulskurve zu erwarten als bei der zweiten Gruppe (Wirkstoff), doch sind die Verhältnisse umgekehrt. Diese Beobachtung muß nicht notwendigerweise gegen die Hypothese der Vigilanzsteigerung durch AAS sprechen, wenn man die von Mortillaro und Fünfgeld (42) dabei festgestellte Bradykardie zur Erklärung heranzieht. Der niedrigere Ausgangswert bei Gruppe II macht eine Bradykardie durch AAS wahrscheinlich.

Die Zahlen der Atemfrequenzen während der Versuche unterscheiden sich bei beiden Gruppen so wenig, daß sie zur Beurteilung eines Vigilanzunterschiedes nicht herangezogen werden können.

Wie Völle, der Nebenwirkungen ausschließlich nach höheren Dosen (mehr als 200 mg/die) bei älteren Patienten mit primärer Diathese fand (69), und wie Fieschi (12) und Parkes (49) die keinerlei Nebenwirkung bei 200 mg registrierten, konnten auch wir bei der Versuchsdosis von 100 mg außer den von der Prüfsubstanz unabhängigen, auf Sei-

te 41 aufgeführten Angaben keine Störungen nachweisen.

Zur besseren Übersicht und Beurteilung der Behandlungsergebnisse bei den Notfallpatienten seien deren Ausgangslagen, Behandlungsdosen, -zeiten und Resultate tabellarisch zusammengestellt: siehe Tabelle 11, S. 60. Danach wurde von 13 Probanden bei 4 eine eindeutige, bei 7 eine vorübergehende, teilweise oder fragliche und bei 2 keine Besserung erzielt. Die Gegenüberstellung von Ausgangslage, Dosis, Behandlungsdauer und Resultat zeigt keine sicheren Zusammenhänge. Bei dem 2. Notfallpatienten mit erheblicher Bewußtseinsstörung hatte eine Gesamtdosis von 1500 ml (500 ml drei Tage lang) AAS keine Wirkung. Bei den Notfallpatienten 3 und 8 mit ähnlicher Ausgangslage hatte eine Gesamtdosis von 1000 ml (250 ml 4 Tage bzw. 200 ml 5 Tage lang) eine deutliche Besserung zur Folge.

Tab. 11

	Indikation	Dosis (ml)	Dauer (Tage)	Resultat
1	Bewußtlosigkeit schwere EEG-Allgemeinveränderungen	500	5	unbeeinflusst

Fortsetzung der Tabelle 11:

	Indikation	Dosis (ml)	Dauer (Tage)	Resultat
2	erhebliche Bewußtseinseintrübung	500	3	unbeeinflußt
3	erhebliche Bewußtseinseintrübung	250	4	eindeutige Besserung der Bewußtseinslage
4	Orientierungs-, Gedächtnisstörung, Unruhe, Verwirrtheit	500	3	keine psychische, geringe EEG-Besserung
5	Orientierungs-, Gedächtnisstörung, Unruhe, Verwirrtheit	250	18	subjektive psychische, keine neurologische Besserung
6	Bewußtlosigkeit, mäßige EEG-Allgemeinveränderungen	500	1	Besserung von Bewußtseinslage und EEG
7	erhebliche Bewußtseinseintrübung	500	23	Amnestisches Syndrom unbeeinflußt, Parkinsonsymptomatik, Unruhe, Orientierung

Fortsetzung der Tabelle 11:

Indikation	Dosis (ml)	Dauer (Tage)	Resultat
			tierung, Motorik ge- bessert
8 erhebliche Be- wußtseinseintrübung	200	5	deutliche Bewußt- seinsverbesserung
9 Bewußtlosigkeit, 250 mäßige EEG-Allgemein- 500 veränderungen		2	fragliche Besser- ung der Bewußtseins- lage
10 erhebliche Be- wußtseinstrübung	500	9	vorübergehende Bes- serung der Bewußt- seinslage
11 Bewußtlosigkeit 500 schwere EEG-Allgemein- veränderungen		7	vorübergehende Bes- serung der Bewußt- seinslage
12 erhebliche Be- wußtseinseintrübung	500	7	Besserung von Be- wußtseinslage und neurologischem Zu- stand

Fortsetzung der Tabelle 11:

Indikation	Dosis (ml)	Dauer (Tage)	Resultat
13 Bewußtlosigkeit, schwere EEG-Allgemeinveränderungen	250	4	geringe Veränderung im EEG nach 1. Infusion, ansonsten unaufhaltsames Erlöschen der zerebralen und vegetativen Funktionen

Die Tabelle zeigt, daß AAS nicht in jedem Fall wirkt. Es scheint für den - nach Beispiel 6 prompten - Wirkungseintritt eine Schwellendosis notwendig zu sein. Welche Rolle die Verabfolgungsdauer für die Aufrechterhaltung der Wirkung spielt, läßt sich aus den Beobachtungen nicht feststellen.

Die bei Notfallpatient 7 aufgetretene Besserung der Parkinsonsymptomatik war zu erwarten. Wir konnten die gute Verträglichkeit des AAS nachweisen, da selbst bei den nach V ö l l e r (69) hohen Dosen von mehrmals 500 ml in keinem Fall eine unerwünschte Nebenwirkung auftrat.

Bei den geschilderten Versuchsreihen wurden zunächst bei acht gesunden Probanden beiderlei Geschlechts mit

dem Durchschnittsalter von 24,1 Jahren in je zwei Versuchen im Abstand von circa einer Woche die elektroencephalographischen Vigilanzveränderungen nach Adamantin bestimmt. Drei von ihnen nahmen zum ersten Mal an Versuchen dieser Art teil. Dementsprechend kann ihnen in Übereinstimmung mit S t u r m (62) eine gewisse Nervosität und eine von den anderen fünf Versuchspersonen abweichende Ausgangslage bei den Versuchen zugestanden werden. Danach wandten wir AAS bei dreizehn Notfallpatienten an. Hier lag das Durchschnittsalter bei 42,3 Jahren. Die per infusionem erfolgte Applikation hing von der klinischen Situation ab. Sie schwankte zwischen 200 und 500 ml über eine Spanne von einem bis zu dreiundzwanzig Tagen. Die elektroencephalographischen Ableitungen wurden zu verschiedenen Zeiten vorgenommen.

Störfaktoren versuchten wir bei der Gruppe der Versuchspersonen weitgehend auszuschalten. Die Doppelblindversuche fanden immer zu gleicher Tageszeit in demselben Raum mit denselben Geräten statt. Die Versuchsergebnisse waren hier mit großer Wahrscheinlichkeit auf die applizierten Mittel, den Reaktionstyp der Probanden (51) und ihre augenblickliche Verfassung zu beziehen. Die Ergebnisse der Versuchsperson 2 , B (gesund), weichen als einzige von allen übrigen ab (Kurven S. 21 und 22).

Bei den dreizehn Notfallpatienten handelte es sich weniger um einen Versuch im streng wissenschaftlichen Sinn,vielmehr ging es um eine Bestätigung der in den vorangegangenen Versuchen festgestellten Vigilanzsteigerung durch AAS.Fünf der Patienten waren bewußtlos,und bei sechs lag eine erhebliche Bewußtseinseintrübung vor.Zwei litten an Orientierungs- und Gedächtnisstörungen,Unruhe und Verwirrtheit.Der zerebrale Funktionszustand vor Applikation des AAS wurde mit einer Ausnahme (Notfallpatient 3) durch ein EEG kontrolliert.Zur Bestimmung des Wachheitsgrades dieser Patienten wurden Ansprechbarkeit,neurologische Ausfälle,Ventilation und allgemeine Orientierung herangezogen.

Das Arzneimittel wurde zumeist nur einmal oder wenige Male verabreicht.In zwei Fällen wurde es 18 bzw. 23 Tage lang gegeben.Suggestivfaktoren können bei den gesunden Probanden nicht völlig ausgeschlossen werden,sind beim doppelten Blindversuch aber unwahrscheinlich.

Eine Signifikanz konnte in keinem Fall berechnet werden.

Die Dosis spielt eine wichtige Rolle.G r e l a k (19,20) hielt 2 bis 3 mg/kg Körpergewicht für die niedrigste überhaupt wirksame Dosis,F ü n f g e l d sprach von 200 mg,wobei für ihn die durchschnittli-

che Medikation bei 300 bis 400 mg liegen sollte. Diese Angaben beziehen sich auf die antiparkinsonistische Wirksamkeit des AAS; für seine vigilanzsteigernde Wirkung könnte eine ähnliche Dosis angenommen werden.

Die ersten Versuchsreihen mit den gesunden Versuchspersonen zeigten bei 100 mg mangelhafte Reaktionen und eine fehlende Signifikanz. Die deutlicheren Ergebnisse der zweiten Versuchsreihen mit den Notfallpatienten (Vigilanzsteigerung bei 11 von 13 Patienten) bei einer Mindestdosis von 200 mg, ansonsten drei- (vier-) mal 250 mg bis acht (neun-) mal 500 mg, zeigten die Wirksamkeit höherer Dosen.

Die Zahl der Probanden war in beiden Versuchsreihen (acht und dreizehn) zu klein. So können aufgrund der gewonnenen Ergebnisse die Signifikanzberechnungen kaum zu Erfolg führen.

Eine spezifische Wirkungsweise sahen wir in den Untersuchungen nicht. Die fehlenden Nebenwirkungen bestätigen die gute Verträglichkeit des AAS.

Trotz aller Mängel weisen unsere Beobachtungen auf eine Eigenschaft des AAS, dem sedierenden Effekt von Barbiturat entgegenzuwirken und die Vigilanz bei Bewußtseinsminderung (von Orientierungsstörungen bis zur Bewußtlosigkeit) zu erhöhen.

VI. Zusammenfassung

1. Eine bei der Therapie von Parkinsonpatienten mit AAS beobachtete Vigilanzsteigerung sollte objektiviert werden. Es wurde die Wirkung von AAS in Dosen von 100 mg bei acht gesunden Probanden in Doppelblindversuchen polygraphisch kontrolliert und anschließend die Wirkung von 30 bis 200 mg (200 bis 500 ml der Lösung) bei dreizehn Notfallpatienten untersucht.
2. Bei den gesunden Probanden kam in der Verteilung der Schlafstadien, deren Maxima, den Zeiten, nach denen Stadium A₂ erreicht wurde, in den besonderen Graphoelementen, den Augenbewegungen, Mikrovibrationen, Puls- und Atemfrequenzen ein vigilanzsteigernder Effekt zum Ausdruck.
3. Von dreizehn bewußtseinsgetrübten Patienten wurde bei vieren eine eindeutige, bei sieben eine vorübergehende, teilweise oder fragliche und bei zwei keine Besserung der Bewußtseinslage erzielt.
4. Trotz fehlender Signifikanz läßt sich feststellen, daß AAS einem sedierenden Effekt von Barbiturat entgegenwirkt und vermindertes Bewußtsein aufhebt.

VII. Literatur

1. BALZER, B.
Psychoexperimentelle Testuntersuchungen nach
Adamantingabe
Diss.- Arbeit, Ludwig-Maximilians-Universität
München 1972
2. BAUST, W.; NIEMCZYK, H.
Electroenceph. clin. Neurophysiol.
15 (63) 1963
3. BAUST, W.; NIEMCZYK, H.
Electroenceph. clin. Neurophysiol.
17 (261) 1964
4. BENTE, D. et al.
Drug Res. 16 (265) 1966
5. BUNDESÄRZTEKAMMER
Erste Ärztliche Hilfe bei Notfallpatienten
Köln 1971
6. DAGIRMANJIAN, R. et al.
J. Neurochem. 10 (177) 1963
7. DAVIES, W.L.; GRUNERT, R.R.
Die antivirale Wirkung von Adamantanamine
Science 144 (362) 1964
8. DELORME, F.
Thèse de médecine, Lyon 1966
9. DEMENT, W.C.; KLEITMAN, N.

Cyclic Variations in EEG during sleep and their
relation to Eye Movements, Body Motility and
Dreaming

EEG - clin. Neurophysiol. 9 (673) 1957

10. DIEHL, L.W.

Nil nocere. Nebenwirkungen bei der Amantadin-
therapie des Parkinson Syndrom

Münchener Med. Wschr. 114, 10 (445) 1972

11. DOMBROWSKY, K.H.

Notizen vom internationalen Symposion über Ada-
mantan und Nervensystem

Therapie der Gegenwart 111, 3 (425) 1972

12. FIESCHI, C.; NARDINI, M.; CASACCHIA, M.; TEDONE, M.

Amantadine for Parkinson's Disease

Lancet I, 2 (945) 1970

13. FORSSMANN, B.

Amantadine Therapy in Parkinsonism

Acta Neurol. Scandinavica 43 (1) 1972

14. FÜNFELD, E.W.

Neue Wege zur Beeinflussung des cerebralen Stoff-
wechsels

Drug Res. 14 (601) 1964

15. FÜNFELD, E.W.

Amantadinwirkung bei Parkinsonismus

DMW 95 (1834) 1970

16. FÜNFELD, E.W.

- Adamantylaminsulfat
Med. Klinik 39 (1703) 1970
17. FÜNFELD, E.W.
Adamantin wirksam bei pyramidalen und extra-
pyramidalen Erkrankungen
Med. Tribune 6 (44) 1971
18. FÜNFELD, E.W.
Neurophysiologic Findings under Amantadine
Medications (sulfate salt)
Prospekt der Fa. Merz
19. GRELLAK, R.P.
Science 169 (203) 1970
20. GRELLAK, R.P.; CLARK, J.; STUMP, J.; VERNIER, V.
Amantadine - Dopamine Interaction: Possible
Mode of Action in Parkinsonism
Science 169 (3941) 1970
21. HAAS, H.; FINK, H.; HÄRTEFELDER, G.
Das Placeboproblem
Fortschrittliche Arzneimittelforschung 1 (280) 1959
22. HERNANDEZ - PEON, R.
Die neuralen Grundlagen des Schlafes
Drug Res. 15 (1099) 1965
23. HITCHCOCK, E.
Erste Versorgung von Kopfverletzten
Folia traumatologica Geigy, Basel 1971
24. JURNA, J.

- Vortrag 1. Adamantan-Symposion: Adamantan und Nervensystem, Bad Nauheim 18./19. 11. 1971
25. KADZIELAWA, K.; WIDY - TSYSZKIEWICZ, E.
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 28 (259) 1970
26. KUGLER, J.
Elektroencephalographie in Klinik und Praxis
1. Thieme Verlag, Stgt 1966, 2. Auflage
27. KUGLER, J.
Vortrag 1. Adamantan-Symposion: Adamantan und Nervensystem, Bad Nauheim 18./19. 11. 1971
28. KUHLO, W.
Das Hirnstrombild im Schlaf
Müchener Med. Wschr. 107 (1842) 1965
29. KUSCHINSKY, G.; LÜLLMANN, W.
Pharmakologie
G. Thieme Verlag Stgt 1970, 4. Auflage
30. LEDEBUR, I.; TISSOT, R.
Electroencephal. clin. Neurophysiol.
20 (370) 1966
31. LICK, R.F.
Erstbehandlung von Unfallverletzten in der Klinik
Med. Klinik 64 (1022) 1969
32. LICK, R.F.
Notarzthilfe beim Arbeits- und Verkehrsunfall
Ref. 45. Tag der Bayerischen Chirurgenvereinigung 20.7.1968

33. LICK, R.F.; SCHLÄFER, H.
Unfallrettung
F.K.Schattauer Verlag Stgt, New York, 1973
34. MANTEGAZZINI, P.; GLÄSSER,
Arch. Ital. Biol. 98 (367) 1960
35. MARTINI, P.
Methodenlehre der therapeutisch-klinischen For-
schung
Springer-Verl. Berlin-Göttingen-Heidelberg 1953
36. MATUSSEK, N.
Vortrag 1.Adamantin-Symposion: Adamantan und Ner-
vensystem, Bad Nauheim 18./19. 11. 1971
37. MAY, J.
Vortrag 1.Adamantan Symposion: Adamantan und Ner-
vensystem, Bad Nauheim 18./19. 11. 1971
38. MEDIZINISCH-WISSENSCHAFTLICHE ABTEILUNG der Fa.
Merz, Ffm.,Eckenheimerstr.100 - 104
Wissenschaftliche Informationen, 1. Folge
39. MONNIER, M.
Arch. Int. Pharmacodyn. 124 (281) 1960
40. MORTILLARO, M.
Die Wirkung von Amantadinsalzen auf die bioelek-
trische Aktivität der cerveau-isolé-Präparation
der Ratte
Drug Res. 22 (895) 1972
41. MORTILLARO, M.

Der Einfluß von AAS auf den Nachtschlaf von Parkinsonkranken

Drug Res. 22 (899) 1972

42. MORTILLARO, M.; FÜNFELD, E.W.

Der Einfluß von Adamantansalzen auf die bioelektrische Aktivität des Rattenhirns

Drug Res. 21 (497) 1971

43. MORTILLARO, M.; KANIG, K.; EMSER, W.

Der Einfluß von Harmin auf die bioelektrische Aktivität des Rattenhirns

Arch. Psychiatr. Nervenkrankh 213 (327) 1970

44. MORUZZI, G.

Electroenceph. clin. Neurophysiol. 16 (2) 1964

45. MORUZZI, G.; MAGONN, H.W.

Brain stem reticular formation and activation of the EEG

EEG = Clin. Neurophysiol. 1 (445) 1949

46. OBERHUMMER, J.; GERSTBRAND, F.

Morbus Parkinson, Versuch mit Amantadin

Selecta 37 (3254) 1970

47. OFFERMEIER, J,

Parkinson's disease: a new approach to treatment
ed. by Birdwood, G.F., Gilder, S.S., Wink, C.A. Academic Press, London and New York 1971

48. ORBACH, H.

Erstversorgung am Unfallort

G. Thieme Verlag Stgt 1966

49. PARKES et al.

Controlled Trial of Amantadine Hydrochloride in
Parkinson 's Disease

Lancet I,1 (259) 1970

50. RINALDI, F.; HIMWICH, H.E.

The site of action of antiparkinson drugs
Confin. neurol. (Basel) 15 (209) 1955

51. SCATTON, B. et al.

European J. Pharmacol. 13 (131) 1970

52. SCHINDEL, L.

Die Bedeutung des Placebos für die therapeu-
tisch-klinische Forschung

Drug Res. 15 (936) 1965

53. SCHMIER, J.

Vortrag 1. Adamantan Symposion: Adamantan und Ner-
vensystem, Bad Nauheim 18./19. 11. 1971

54. SCHNEIDER, E. et al.

Drug Res. 21 (497) 1971

55. SCHNEIDER, E.; MAXION, H.; ZIEGLER, B.

Der Einfluß von Aminoadamantansulfat auf den
Nachtschlaf von Parkinsonkranken

Drug Res. 22 (899) 1972

56. SCHWAB, R.S.; ENGLAND, C.; POSKANZER, D.C.

Amantadine in the Treatment of Parkinson 's Disease

J. Amer. Med. Ass. 203 (1163) 1969

57. SHIMUZU, A. et al.
Psychopharmacologia 6 (368) 1964
58. SIGWALD, J. et al.
Rev. Neurol. 122 (145) 1970
59. SOLFRANK, G.H.
Spontane Vigilanzschwankungen im EEG des Menschen
bei Tage
Diss. Arbeit, Ludwig-Maximilians-Universität
München 1971
60. SONNTAG, K.H.
Vortrag 1. Adamantan Symposion: Adamantan und Nervensystem, Bad Nauheim 18./19. 11. 1971
61. STRÖMBERG, U.
On the Mode of action of Amantadine
J. Pharmacol. Pharmac. 22 (959) 1970
62. STURM, A.
Richtlinien für die klinische Prüfung von Arzneimitteln
Klin. Wschr. 43 (698) 1965
63. SVENSSON, T.H.; STRÖMBERG, U.
J. Pharm. Pharmac. 22 (639) 1970
64. TAUB, S.J.
The Value of double-blind Studies in the Evaluation of Drugs
The Eye-Ear-Nose and Throat-Monthly 45 (88) 1966
65. TISSOT, R.; MONNIER, M.

- Electroenceph. clin. Neurophysiol. 11 (675)
1959
66. VERNIER, U.G.; HARMON, J.; STUMP, J.M.; LYNES,
T.E.; MARVEL, J.; SMITH, D.H.
Toxicology and applied Pharmacology 15 (642)
1969
67. VÖLLER, G.W.
Die Behandlung des Parkinson-Syndroms mit Ada-
mantin
DMW 95 (934) 1970
68. VÖLLER, G.W.
Parkinson's Disease, A New Approach to Treatment
Academic Press, London (52) 1971
69. VÖLLER, G.W.
Zur Therapie des Parkinson-Syndroms mit Amanta-
din
Münchener Med. Wschr. 114 , 22 (1066) 1972

Herrn Professor Dr. J. Kugler danke ich für die Überlassung des Themas, Auswertung der elektroenzephalographischen Ableitungen und für die maßgebliche Unterstützung bis zur endgültigen Abfassung der Arbeit . Mein Dank gilt ebenso Frau M. Laub für ihre konstruktive Mithilfe.

L E B E N S L A U F

Ich, Hans-Heinrich Volker Petersenn, wurde am 24.3.1943 als Sohn des Apothekers Heinrich Petersenn und seiner Ehefrau Helga in Reval/Estland geboren. Die Volksschule besuchte ich 1949 in Nördlingen/Bayern und von 1950-53 in 8354 Bäumenheim. Danach trat ich in die Oberschule in 835 Donauwörth über, wechselte 1957 nach 8382 Lauingen in das Deutsche Gymnasium, wo ich 1963 das Abitur schrieb. Nach einem Semester in der Universität München im WS 64/65 setzte ich mit dem Studium der Medizin aus, um es nach einer Denkpause von drei Semestern in Heidelberg wieder aufzunehmen. Dort bestand ich 1967 das Vorphysikum, 1969 das Physikum. Das Staatsexamen legte ich zum 13. Dezember 72 im Klinikum rechts der Isar in München ab.

Bäumenheim , den 17. Juli 1973

